

CR

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 84114807.9

22 Anmeldetag: 01.12.84

51 Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 D 401/12  
 C 07 D 453/02, C 07 D 451/04  
 C 07 D 405/14, A 61 K 31/44  
 A 61 K 31/445  
 //(C07D401/12, 211:46, 213:64),  
 (C07D401/12, 211:22, 213:64),  
 (C07D401/12, 211:24, 213:64)

30 Priorität: 28.12.83 DE 3347276

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
24.07.85 Patentblatt 85/30

84 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Degussa Aktiengesellschaft  
Welschfrauenstrasse 9  
D-6000 Frankfurt am Main 1(DE)

72 Erfinder: Scheffler, Gerhard, Dr.  
Frankenwaldstrasse 19  
D-6450 Hanau 6(DE)

72 Erfinder: Engel, Jürgen, Dr.  
Cranachstrasse 25  
D-8755 Alzenau(DE)

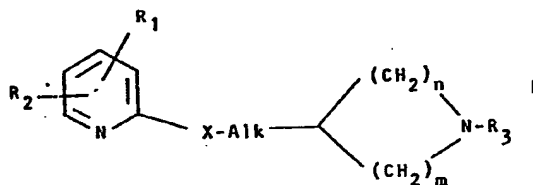
72 Erfinder: Jakovlev, Vladimir, Dr.  
Herm.Lönsstrasse 7  
D-6457 Maintal 1(DE)

72 Erfinder: Nickel, Bernd, Dr.  
Woogstrasse 19  
D-6109 Möhltal 1(DE)

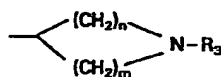
72 Erfinder: Thieme, Klaus, Dr.  
Fürstenbergstrasse 12  
D-6450 Hanau 9(DE)

64 Neue Pyridin-2-ether beziehungsweise Pyridin-2-thioether mit einem stickstoffhaltigen cycloaliphatischen Ring.

67 Verbindungen der Formel



sind und die Zahlen 1-3 annehmen können, wobei n auch 0 sein kann, wenn Alk Alkylen mit mindestens einem Kohlenstoffatom ist und wobei die Gruppierung



auch den Chinuclidylrest oder den Tropanylrest darstellen kann und Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen sind insbesondere analgetisch wirksam.

deren Pyridin-N-oxide und/oder Aminoxide und deren pharmazeutisch verwendbare Salze, worin die Reste R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zum Beispiel Wasserstoff, Halogenatome, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe, eine Aminogruppe oder organische Reste darstellen, der Rest R<sub>3</sub> zum Beispiel Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkynylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenylgruppe, eine Carb-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxygruppe oder eine gegebenenfalls durch einen C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest substituierte C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe ist, X Sauerstoff, Schwefel, SO oder SO<sub>2</sub> bedeutet, Alk Alkylen mit 0-4 C-Atomen ist und n und m gleich oder verschieden

EP 0 149 088 A1

1 D e g u s s a Aktiengesellschaft  
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

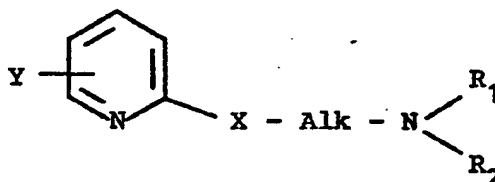
5

Neue Pyridin-2-ether beziehungsweise Pyridin-2-thioether  
mit einem stickstoffhaltigen cycloaliphatischen Ring

10

Durch die belgische Patentschrift 630 125 sind Pyridin-  
derivate der folgenden allgemeinen Formel

15



20

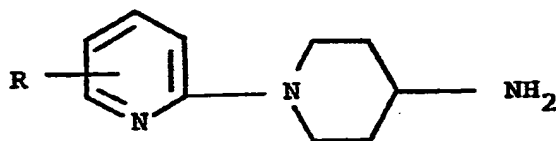
und deren Salze bekannt. In dieser Formel bedeuten  $R_1$   
und  $R_2$  Alkylreste, vorzugsweise solche, die zu einem  
Ring geschlossen sind, der ein weiteres Heteroatom,  
25 insbesondere Sauerstoff, enthalten kann. Alk bedeutet  
eine gerade oder verzweigte niedere Alkylenkette mit  
höchstens 4 Kohlenstoffatomen, X bedeutet Schwefel,  
Sauerstoff oder die NH-Gruppe. Y kann ein Halogen,  
30 vorzugsweise in 3-Stellung, eine Alkyl-, Trihalogen-  
methyl- oder Alkoxygruppe, oder aber den Rest -CN,  
-COOR oder -CONR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> bedeuten, wobei R, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich  
oder verschieden sind und Wasserstoff oder niedere  
Alkylgruppen darstellen.

35

1 Durch die belgische Patentschrift 650 361 sind auch die  
entsprechenden Sulfone und Sulfoxide der zuvor genannten  
Verbindungen bekannt (X in der zuvor angegebenen Formel  
= SO oder SO<sub>2</sub>).

5 Für diese Verbindungen wird eine analgetische be-  
ziehungsweise antiphlogistische Wirkung angegeben.

Weiterhin sind durch die europäische Patentanmeldung  
21 973 4-Amino-1-(2-pyridyl)-piperidine der folgenden  
10 Formel und deren pharmazeutisch akzeptable Salze be-  
kannt



15

worin R für Wasserstoff, Halogen, Methyl, Trifluor-  
methyl, Niedrigalkoxy, Trifluormethoxy, 2,2,2-Trifluor-  
äthoxy, Niedrigalkylthio, Trifluormethylthio, Phenoxy,  
20 eine im Phenylkern durch Halogen, Trifluormethyl, Niedrig-  
alkyl, Niedrigalkoxy, Niedrigalkylthio oder Cyano  
substituierte Phenoxygruppe, Phenylthio oder eine im  
Phenylkern durch Halogen, Trifluormethyl, Niedrig-  
alkyl, Niedrigalkoxy, Niedrigalkylthio oder Cyano  
25 substituierte Phenylthiogruppe steht.

Für diese Verbindungen wird eine appetitzügelnde  
Wirkung angegeben.

30

...

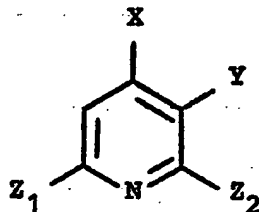
35

0149088

1 Schließlich werden in der deutschen Offenlegungsschrift  
22 30 392 Pyridinverbindungen der folgenden allgemeinen  
Formel beschrieben

5

10



15

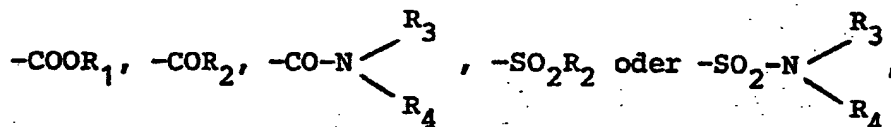
in der

X eine gegebenenfalls verzweigte und/oder sub-  
stituierte Alkyl-, gegebenenfalls verzweigte  
und/oder substituierte Alkenyl-, gegebenenfalls  
20 substituierte Cycloalkyl-, Aralkyl-, Arylgruppe  
oder einen heterocyclischen Rest, oder falls Y  
ungleich Wasserstoff ist, auch Wasserstoff,

25

Y eine Cyan-, Amino-, Nitroso-, Nitro-, eine ge-  
gebenenfalls verzweigte und/oder substituierte  
Alkyl-, gegebenenfalls verzweigte und/oder  
substituierte Alkenyl-, gegebenenfalls sub-  
stituierte Cycloalkyl-, Aralkylgruppe oder Reste

30



35

oder falls X ungleich Wasserstoff ist, auch Wasser-  
stoff,

0149088

1      $Z_1$      unter anderem die Reste  $-OR_{12}$ ,  $SR_{12}$  oder  
                  $-SO_2R_{12}$

5      $Z_2$      unter anderem ein Chlor- oder Bromatom, eine  
                 Cyan-, Hydroxy- oder Mercaptogruppe bedeuten  
                 und

10      $R_1$  und  $R_2$  eine gegebenenfalls verzweigte und/oder  
                 substituierte Alkyl-, eine gegebenenfalls  
                 verzweigte und/oder substituierte Alkenyl-  
                 gruppe,  $R_2$  ferner auch eine gegebenenfalls  
                 substituierte Cycloalkyl-, Aralkyl-, Aryl-  
                 oder heterocyclische Gruppe sein kann,

15      $R_3$  und  $R_4$  für Wasserstoff, eine gegebenenfalls ver-  
                 zweigte und/oder substituierte Alkyl-, ge-  
                 gebenenfalls substituierte Cycloalkyl-,  
                 Aralkyl- oder Arylgruppe, wobei die Alkylreste  
20      $R_3$  und  $R_4$  auch direkt oder über ein Hetero-  
                 atom verbunden sein können und

25      $R_{12}$      für eine gegebenenfalls verzweigte und/oder  
                 substituierte Alkyl-, eine gegebenenfalls ver-  
                 zweigte und/oder substituierte Alkenyl-,  
                 eine gegebenenfalls substituierte Cycloalkyl-,  
                 Aralkyl- oder Arylgruppe steht.

30     Diese Verbindungen sind Zwischenprodukte, insbesondere  
                 zur Herstellung von Farbstoffen. Es wird außerdem an-  
                 gegeben, daß diese Verbindungen von Interesse seien  
                 als Schädlingsbekämpfungsmittel und für pharmazeutische  
                 Zwecke.

35

...

0149088

- 1 Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam. Insbesondere besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausgeprägte und starke analgetische Wirkung. Außerdem ist auch eine blutdrucksenkende Wirkung vorhanden.

- 10 Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen, die beispielsweise als analgetisch wirkende Arzneimittel verwertbar sind.

- 15 Die folgenden Erläuterungen stellen erfindungswesentliche Angaben dar:

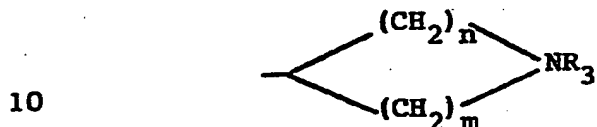
20 Die in der Formel I vorkommenden Alkylgruppen, Alkenylgruppen, Alkinylgruppen, Alkoxygruppen, Alkanoylamino-  
gruppen oder Alkanoylgruppen können gerade oder verzweigt sein. Dasselbe gilt auch für Alkyl- und Alkoxygruppen, falls diese Bestandteil anderer zusammengesetzter Gruppen sind (zum Beispiel in Form einer Monoalkyl- oder Dialkylaminogruppe, Alkanoylaminogruppe, Alkoxy-carbonylaminogruppe, Carbalkoxygruppe, Alkylcarbonylgruppe und ähnlichen Gruppen. Desgleichen kann bei der Bedeutung Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylrest(gruppe) der Alkylteil, falls dieser aus 2-4 C-Atomen besteht, ebenfalls gerade oder verzweigt sein. Bei den Halogenatomen handelt es sich um Chlor, Brom oder Fluor, insbesondere Chlor und Fluor. Die Alkyl- und Alkoxygruppen als solche oder als Bestandteil von anderen zusammengesetzten Gruppen bestehen insbesondere aus 1-4 C-Atomen, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen. Die Alkenylgruppen beziehungsweise Alkinylgruppen bestehen vorzugsweise aus 3 oder 4 C-Atomen. Alkanoylgruppen oder Alkanoylaminogruppen bestehen insbesondere aus 2-4,

30

35

...

- 1 vorzugsweise 2-3 C-Atomen. Der Alkylteil des Phenyl-  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylrestes (gruppe) besteht insbesondere aus  
 1-3, vorzugsweise 1 oder 2 C-Atomen. Die C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cyclo-  
 5 alkylgruppe besteht insbesondere aus 5 bis 6 C-Atomen,  
 die C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkenylgruppe insbesondere aus 5 bis  
 6 C-Atomen. Die C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylendioxygruppe besteht ins-  
 besondere aus 2 bis 3 C-Atomen. Die Gruppe



bildet insbesondere einen 5-, 6- oder 7-Ring.

- Beispiele hierfür sind: Piperidinring (Piperidyl-(4)-,  
 15 Piperidyl-(3)- oder Piperidyl-(2)-ring), Homopiperidin-  
 ring (zum Beispiel Homopiperidyl-(4)-ring), Pyrrolidin-  
 ring (Pyrrolidyl-(2)- oder Pyrrolidyl-(3)-ring).  
 Als Chinuclidinring kommt vorzugsweise der Chinuclidyl-  
 (3)-rest, als Tropanylring der Tropanyl-(3)-rest in  
 20 Frage.

X bedeutet vorzugsweise Schwefel.

- Besonders wichtig sind solche Verbindungen der Formel I,  
 worin X Schwefel, einer der Reste R<sub>1</sub> beziehungsweise  
 25 R<sub>2</sub> Wasserstoff, der gesättigte stickstoffhaltige  
 Ring ein Piperidylrest ist, der direkt mit dem Schwefel-  
 atom verbunden ist (Alk = 0 C-Atome, das heißt Alk ent-  
 fällt) und R<sub>3</sub> Wasserstoff, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe  
 (gerade oder verzweigt) oder eine gerade oder verzweigte  
 30 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, die am endständigen C-Atom auch 2  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxygruppen oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylendioxygruppe  
 enthalten kann, darstellt. Hierbei enthält der Pyridin-  
 ring vorzugsweise einen Substituenten entsprechend den  
 angegebenen Bedeutungen für R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>, vorzugsweise ist  
 35 dieser Substituent ein Halogenatom (beispielsweise  
 Chlor), welches sich insbesondere in 6-Stellung des  
 Pyridinringes befindet. Falls Alk vorhanden ist, besteht  
 diese Gruppe insbesondere aus 1 oder 2 C-Atomen.

...

- 1 Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der  
Formel I aus Verbindungen der Formel II und III  
wird in einem Lösungs- oder Dispergiermittel bei  
5 Temperaturen zwischen 20 und 200° C, vorzugsweise  
40 und 150° C, insbesondere 50 und 120° C durch-  
geführt. Als Lösungs- beziehungsweise Dispergiermittel  
kommen zum Beispiel in Frage: niedere aliphatische  
Alkohole (1-6 C-Atome); Propanol, Isopropanol, Butanol,  
niedere aliphatische Ether (Diethylether, Diisopropyl-  
10 ether), aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol,  
Xylol), cyclische Ether (Dioxan, Tetrahydrofuran),  
Ester von niederen aliphatischen Carbonsäuren mit  
niederen aliphatischen Alkoholen, Amide und N-alkyl-  
substituierte Amide von aliphatischen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Carbonsäuren  
15 (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Dialkyl-  
sulfone (Dimethylsulfon, Tetramethylensulfon), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
Dialkylsulfoxide (Dimethylsulfoxid) sowie weitere  
aprotische Mittel wie N-Methylpyrrolidon, Tetramethyl-  
harnstoff, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril.  
20 Die einzelnen Alkylreste der oben angegebenen Lösungs-  
mittel enthalten beispielsweise 1-6, insbesondere 1-4  
Kohlenstoffatome.
- Das Verfahren wird zweckmäßig in Gegenwart von Konden-  
sationsmitteln durchgeführt. Als derartige Konden-  
25 sationsmittel kommen zum Beispiel in Frage: anorganische  
Kondensationsmittel wie Alkali- oder Erdalkalihydroxide,  
Alkalihydride, Alkaliamide, Alkali- oder Erdalkali-  
carbonate oder organische Basen wie Pyridin, tertiäre  
Amine, Piperidin, Alkalialkoholate, Alkaliacetate oder  
30 auch Triethylphosphat. Bei den Alkalimetallen handelt es  
sich insbesondere um Natrium oder Kalium. Es kann auch  
unter Phasen-Transfer-Bedingungen (das heißt unter Zusatz  
eines oder mehrerer langkettiger Amine wie einem Benzyl-  
tributyl-ammonium-halogenid, einem Tetrabutyl-ammonium-  
35



- 1 halogenid oder Benzyl-triphenyl-phosphoniumchlorid)  
gearbeitet werden.  
Im allgemeinen stellt man aus der Ausgangskomponente,  
die die Hydroxy- beziehungsweise Mercaptogruppe ent-  
5 hält, zuerst unter Verwendung einer wie oben ange-  
gebenen Alkaliverbindung das entsprechende Salz her  
und setzt dieses dann anschliessend mit der zweiten  
Reaktionskomponente um. Es kann auch eine Aus-  
gangskomponente der Formel III verwendet werden, die  
10 anstelle des Restes  $R_3$  eine übliche Amino-Schutz-  
gruppe enthält, welche nach Beendigung der Reaktion  
leicht solvolytisch oder hydrierend abspaltbar ist.  
Einige Bedeutungen von  $R_3$  stellen bereits solche  
Schutzgruppen dar (zum Beispiel Benzyl, Alkoxycarbonyl).  
15 Bei solchen Gruppen ist eine nachträgliche Abspaltung  
natürlich nicht zwingend erforderlich.

- Falls Y der Formel III eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl-sulfonyloxy-  
gruppe ist, handelt es sich vorzugsweise um eine solche  
20 mit 1 - 4 C-Atomen im Alkylteil (beispielsweise die  
Methylsulfonyloxygruppe). Falls Y der Formel III eine  
Arylsulfonyloxygruppe ist, handelt es sich bei dem  
Arylrest vorzugsweise um einen Phenyl- oder Naphthyl-  
rest, wobei diese gegebenenfalls durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl-  
25 reste (insbesondere Methylreste) substituiert sein  
können (zum Beispiel p-Toluolsulfonyloxygruppe).

- Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel II, worin  
X = SH ist: Solche Verbindungen können beispielsweise  
30 aus Verbindungen der Formel II, worin X ein Halogen-  
atom (Fluor, Chlor, Brom, Jod) ist, durch Umsetzen mit  
Natrium- oder Kaliummercaptid in Alkoholen (Methanol,  
Ethanol, Propylenglykol) bei Temperaturen zwischen  
20 und 150° C oder auch in wässrigem Medium bei 100 -  
35 150° C oder durch Umsetzung mit Thioharnstoff in  
niederen Alkoholen (Ethanol, Isopropanol) bei Tempera-

...

- 1 turen zwischen 20 und 100° C und anschliessender  
alkalischer Zersetzung (beispielsweise mit wässrigem  
Natriumcarbonat auf dem Dampfbad) erhalten werden.  
Eine weitere Möglichkeit ist das Erhitzen von Ver-  
5 bindungen der Formel II, worin X eine Hydroxygruppe  
ist mit Phosphorpentasulfid auf Temperaturen zwischen  
50 und 200° C, zum Beispiel 60 - 160° C. Diese Um-  
setzungen können analog den Verfahren erfolgen, die  
beispielsweise in Erwin Klingenberg, Pyridine and  
10 Its Derivatives, Part IV (1964), Seiten 348 - 351 oder  
der DE-OS 2 230 392, Seite 9 angegeben sind.

- Ausgangsstoffe der Formel III, worin Y die Hydroxy-  
gruppe und R<sub>3</sub> eine andere Bedeutung als Wasserstoff  
15 hat, können aus solchen Verbindungen der Formel III,  
worin R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, durch Einführung des Restes  
R<sub>3</sub> durch N-Alkylierung, N-Acylierung sowie Anlagerung  
entsprechend  $\alpha$ - $\beta$ -ungesättigter Verbindungen in an-  
sich bekannter Weise oder gemäß den Bedingungen er-  
20 halten werden, die in dieser Anmeldung für die Ein-  
führung des Restes R<sub>3</sub> in Verbindungen der Formel I  
mit R<sub>3</sub> = H angegeben sind. Solche Verbindungen der  
Formel III, worin R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, können bei-  
spielsweise aus Verbindungen der Formel III, worin  
25 R<sub>3</sub> eine Methylgruppe darstellt (die übrigen Reste  
beziehungsweise Symbole die angegebenen Bedeutungen  
haben können) durch Umsetzen mit Chlorameisensäure-  
ethylester und anschliessender Abspaltung der Carb-  
ethoxygruppe erhalten werden (die Reaktionsbedingungen  
30 sind die gleichen, die in dieser Anmeldung für die  
analogen Umsetzungen von Verbindungen der Formel I  
beschrieben werden.

- 35 Aus Verbindungen der Formel III, worin Y die Hydroxy-  
gruppe ist, können solche Ausgangsstoffe der Formel

...

- 1    III erhalten werden, worin Y ein Halogenatom ist und  
zwar beispielsweise durch Umsetzung mit Thionyl-  
halogeniden (Chloriden, Bromiden, Jodiden) oder Sulfon-  
säurechloriden in Halogenkohlenwasserstoffen (Chloroform)  
5    oder aromatischen Kohlenwasserstoffen (Benzol) oder  
in Pyridin bei Temperaturen zwischen 20 und 150° C (vor-  
zugsweise Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels).  
Ausgangsstoffe der Formel III, worin Y eine Alkylsulfonyl-  
oxygruppe oder eine Arylsulfonyloxygruppe ist, können  
10    zum Beispiel aus den entsprechenden Hydroxyverbindungen  
(Y = OH) durch Umsetzung mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-sulfonsäure-  
chloriden oder den entsprechenden Arylsulfonsäure-  
chloriden in hierfür üblichen inerten Lösungsmitteln  
(Benzol, Toluol, Xylol, Chloroform, Methylenchlorid,  
15    Dioxan) bei Temperaturen zwischen 20 - 150° C erhalten  
werden. Zweckmäßig wird hierbei in Gegenwart einer  
säurebindenden Substanz (zum Beispiel tertiäre Amine  
wie Triethylamin) gearbeitet.  
Falls R<sub>3</sub> Wasserstoff ist, kann das N-Atom durch  
20    eine leicht abspaltbare Schutzgruppe geschützt werden.

Aus den Halogeniden der Formel III (Y = Halogen) können

...

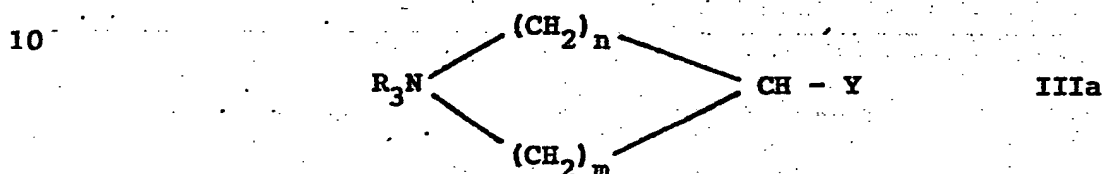
25

30

35

- 1 beispielsweise durch Umsetzung mit Alkalisulfiden Ausgangsstoffe der Formel III erhalten werden, worin Y die Mercaptogruppe ist. Diese Umsetzungen können analog C.Ferri, Reaktionen der organischen Synthese 1978, 5 Seiten 205 - 209 oder analog der DE-OS 2 230 392 zum Beispiel Seite 9 erfolgen.

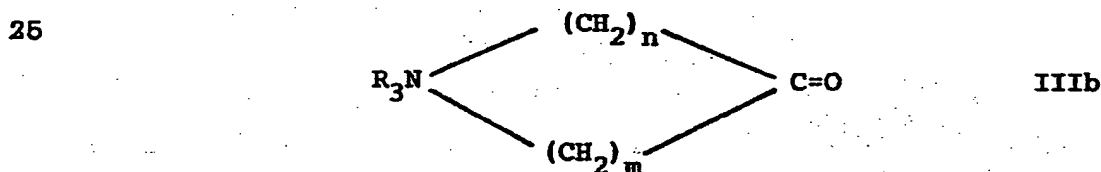
Ausgangsstoffe der Formel III mit folgender Struktur



15 (Y = OH, Halogen, SH)

können zum Beispiel wie folgt erhalten werden:

- In eine Verbindung der Formel IIIa, worin R<sub>3</sub> Wasserstoff ist und die Gruppierung >CHY die Struktur >C=O hat, wird der Rest R<sub>3</sub> analog wie auf den folgenden 20 Seiten beschrieben ist durch Alkylierung beziehungsweise Acylierung eingeführt; die so erhaltene Verbindung



- 30 kann dann analog H. Barrera und R.E. Lyle, J.Org.Chem. 27 (1962), Seiten 641-643 mit Schwefelwasserstoff umgesetzt und anschließend mit Natriumborhydrid zur Verbindung IIIa, worin Y = SH ist, reduziert werden.

35

...

1 Man kann aber auch in einer Verbindung IIIb die Keto-  
gruppe in bekannter Weise mit Alkaliboranaten (Na, K, Li)  
oder anderen komplexen Metallhydriden (zum Beispiel  
Lithiumaluminiumhydrid) zur Hydroxygruppe reduzieren  
5 (siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,  
Band 4/1d, 1981, Seite 271 ff.), die Hydroxygruppe  
mittels üblicher Chlorierungsmittel (zum Beispiel  
Thionylchlorid, Sulfurylchlorid) gegen ein Chloratom  
austauschen (siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen  
10 Chemie, Band 5/3, 1962, Seiten 862-912), aus dem so  
erhaltenen Chlorid mit Magnesium die entsprechende  
Grignard-Verbindung (Formel IIIa  $Y=MgCl$ ) herstellen  
(siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,  
Band 13/2a, 1973, Seiten 53-85) und aus einer solchen  
15 Grignard-Verbindung mittels Schwefel oder Thionylchlorid  
(siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie,  
Band 9, 1955, Seite 19; E.E. Reid, Organic Chemistry of  
Bivalent Sulfur Bd. I Chem. Publ. Corp., New York, 1958,  
Seite 37) die Mercapto-Verbindung IIIa, worin  $Y = SH$   
20 ist, herstellen.  
Falls gewünscht, kann der Rest  $R_3$  (Methylrest oder  
Acylrest) wieder in üblicher Weise abgespalten werden.

Ausgangsstoffe der Formel IIIa, worin  $Y$  eine Hydroxy-  
25 gruppe und  $R_3$  Wasserstoff ist, können auch beispiels-  
weise aus den entsprechenden Pyridinolen durch Reduktion  
mit Natrium oder katalytisch aktivierten Wasserstoff  
(gegebenenfalls unter Druck, zum Beispiel bis 100 bar)  
bei Temperaturen zwischen 20 und 150° C erhalten werden  
30 (Lösungsmittel:  $C_1$ - $C_6$ -Alkohole). In diese Verbindungen  
kann dann wie nachstehend beschrieben der Rest  $R_3$  ein-  
geführt werden.

1 Die Überführung der Reste  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  von Verbindungen  
der Formel I in andere Bedeutungen kann beispielsweise  
durch folgende Reaktionen erfolgen:

- 5 1. Durch Alkylierung beziehungsweise Acylierung:  
Insbesondere handelt es sich hier um die Einführung  
des Restes  $R_3$  in Verbindungen der Formel I, worin  
 $R_3$  = Wasserstoff ist, aber auch um die Acylierung  
oder Alkylierung von Aminogruppen (zum Beispiel  
10 wenn  $R_1$  und/oder  $R_2$  Aminogruppen darstellen). Die  
Alkylierung erfolgt beispielsweise durch Um-  
setzung mit Verbindungen der Formel  $R'Hal$ ,  
 $ArSO_2OR'$  und  $SO_2(OR'_3)_2$ , wobei Hal ein Halogenatom  
(insbesondere Chlor, Brom oder Jod) und Ar ein  
15 aromatischer Rest (zum Beispiel ein gegebenenfalls  
durch einen oder mehrere niedere Alkylreste sub-  
stituierter Phenyl- oder Naphthylrest und  $R'$  die  
für  $R_3$  genannten Bedeutungen (ausgenommen Wasser-  
stoff) haben kann. Beispiele sind p-Toluolsulfon-  
20 säure- $C_1$ - $C_6$ -alkylester,  $C_1$ - $C_6$ -Dialkylsulfate,  
 $C_1$ - $C_6$ -Alkylhalogenide,  $C_3$ - $C_6$ -Alkenylhalogenide,  
 $C_3$ - $C_6$ -Alkinylhalogenide,  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylhalogenide,  
 $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkenylhalogenide und ähnliche. Bei den  
zuvor genannten Verbindungen kann die Alkylgruppe  
25 jeweils entsprechend der Bedeutung von  $R_3$  sub-  
stituiert sein. Falls  $R_3$  eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe ist,  
die mindestens eine Hydroxygruppe (in 2-Stellung)  
enthält, kann die Alkylierung auch durch eine ent-  
sprechende  $C_1$ - $C_6$ -Alkylenoxid-Verbindung erfolgen,  
30 die natürlich noch weitere Substituenten ent-  
sprechend der Bedeutung von  $R_3$  enthalten kann.  
Die Alkylierungs- und Acylierungsreaktion wird  
gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen säure-  
bindenden Mitteln, wie Alkalihydroxiden, Alkali-  
35 carbonaten, Alkalihydrogencarbonaten, Erdalkali-  
carbonaten, Alkaliacetaten, tertiären Aminen (zum  
Beispiel Trialkylamin wie Triethylamin), Pyridin  
oder auch Alkalihydriden bei Temperaturen zwischen

...

1           0 und 200° C, vorzugsweise 40 und 140° C in  
          inerten Lösungsmitteln oder Suspensionsmitteln  
          durchgeführt. Als Lösungs- oder Dispergiermittel  
          kommen beispielsweise in Betracht: aromatische  
5           Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Benzol, Toluol,  
          Xylol; aliphatische Ketone wie zum Beispiel Aceton,  
          Methylethylketon; halogenierte Kohlenwasserstoffe  
          wie zum Beispiel Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff,  
          Chlorbenzol, Methylenchlorid; aliphatische Ether  
10           wie zum Beispiel Butylether; cyclische Ether wie  
          zum Beispiel Tetrahydrofuran, Dioxan; Sulfoxyde  
          wie zum Beispiel Dimethylsulfoxyd; tertiäre Säure-  
          amide wie zum Beispiel Dimethylformamid, N-Methyl-  
          pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid; ali-  
15           phathische Alkohole wie Methanol, Ethanol, Iso-  
          propanol, Amylalkohol, tert.-Butanol, cyclo-  
          aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Cyclohexan  
          und ähnliche. Auch wässrige Mischungen der  
          genannten Lösungsmittel können verwendet werden.  
20           Häufig arbeitet man bei der Rückflußtemperatur  
          der verwendeten Lösungs- beziehungsweise Dispergier-  
          mittel. Häufig werden die Alkylierungsreaktions-  
          komponenten im Überschuß eingesetzt. Die Alkylierung  
          kann auch in Gegenwart von Tetraalkylammoniumsalzen  
25           (insbesondere der Halogenide) in Kombination mit  
          Alkalihydroxiden bei Temperaturen zwischen 0 - 100° C,  
          vorzugsweise 20 - 80° C in einem aprotischen Lösungs-  
          mittel oder auch in Chloroform oder Methylenchlorid  
          vorgenommen werden. Als aprotische Lösungsmittel  
30           kommen insbesondere in Betracht: tertiäre Amide  
          (Dimethylformamid, N-Methyl-Pyrrolidon, Hexamethyl-  
          phosphorsäuretriamid), Dimethylsulfoxid, Aceto-  
          nitril, Dimethoxyethan, Aceton, Tetrahydrofuran.

35

...

- 1 Bei der Acylierung werden zum Beispiel in Ver-  
bindungen der Formel I, worin  $R_3$  Wasserstoff ist,  
eine gegebenenfalls durch einen  $C_3-C_6$ -Cyclo-  
alkylrest substituierte  $C_2-C_6$ -Alkanoylgruppe  
5 oder eine Carb- $C_1-C_6$ -alkoxygruppe eingeführt.  
Man verfährt hierbei in an sich bekannter Weise  
vorzugsweise unter Verwendung von Carb- $C_1-C_6$ -  
alkoxyhalogeniden (oder der entsprechenden An-  
hydride) oder unter Verwendung von  $C_2-C_6$ -Alkanoyl-  
10 halogeniden (beziehungsweise entsprechender An-  
hydride), wobei die Alkanoylgruppe auch durch  
einen  $C_3-C_6$ -Cycloalkylrest substituiert sein kann.  
Die Reaktionstemperaturen liegen vorzugsweise  
zwischen 30 und 120° C.
- 15
- Gegebenenfalls kann man bei der Alkylierung und der  
Acylierung auch so vorgehen, daß man zuerst von der  
zu alkylierenden beziehungsweise acylierenden Ver-  
bindung eine Alkaliverbindung (Natrium-, Kalium-  
20 oder auch Lithiumsalz zum Beispiel) herstellt,  
indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie  
Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit  
einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliamiden  
(insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen)  
25 oder Butyllithium bei Temperaturen zwischen 0 und  
150° C umsetzt und dann das alkylierende Agens  
zufügt.
- 30
- Anstelle der angeführten Alkylierungs- und  
Acylierungsmittel können auch andere in der Chemie  
gebräuchliche chemisch-äquivalente Mittel ver-  
wendet werden (siehe zum Beispiel auch L.F. und  
Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis",  
John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, Vol. 1,  
35 Seiten 1303-4 und Vol. 2, Seite 471).



- 1      2.    An Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  Wasser-  
stoff ist, können zum Beispiel  $C_3$ - $C_6$ -Alkenyle,  
die in Nachbarstellung zur Doppelbindung eine  
5       $C_1$ - $C_6$ -Alkylcarbonylgruppe, eine Carb- $C_1$ - $C_6$ -  
alkoxygruppe oder eine Benzoylgruppe enthalten,  
angelagert werden. Diese Reaktion kann in Lösungs-  
mitteln bei Temperaturen zwischen 20 - 150° C  
durchgeführt werden. Als Lösungsmittel eignen sich  
hierfür zum Beispiel:  $C_1$ - $C_6$ -Alkanole, aliphatische  
10      gesättigte Ether, aromatische Kohlenwasserstoffe  
(Benzol, Toluol, Xylol) chlorierte aliphatische  
Kohlenwasserstoffe (Methylenchlorid, Chloroform,  
Dichlorethan).
- 15      3.    In solche Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$   
eine Methylgruppe ist, kann durch Reaktion mit  
Halogenameisensäure- $C_1$ - $C_6$ -alkylestern oder mit  
Phosgen, gefolgt von einer anschließenden Um-  
setzung mit einem  $C_1$ - $C_6$ -Alkanol, die Carb-  
20       $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppe eingeführt werden. Vorzugs-  
weise werden Chlorameisensäure- $C_1$ - $C_6$ -alkylester  
verwendet (zum Beispiel Chlorameisensäureethyl-  
ester).
- 25      Diese Reaktionen werden mit oder ohne Lösungs-  
beziehungsweise Suspensionsmittel bei Temperaturen  
zwischen 20 bis 180° C, vorzugsweise 40 bis 120° C  
durchgeführt. Als Lösungsmittel für diese Reaktionen  
kommen beispielsweise in Frage: aromatische  
Kohlenwasserstoffe (Toluol, Xylol), chlorierte  
30      Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder  
Chloroform.
- 35      4.    Falls in Verbindungen der Formel I der Rest  $R_3$   
eine Carb- $C_1$ - $C_6$ -alkoxygruppe, eine  $C_2$ - $C_6$ -  
Alkanoylgruppe (gegebenenfalls durch einen Cyclo-

...

1 alkylrest substituiert) ist, können diese Gruppen  
solvolytisch abgespalten werden unter Bildung  
von Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  Wasser-  
stoff ist. Diese Abspaltung erfolgt in bekannter  
5 Weise beispielsweise durch Verseifung mit Säuren  
(Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure, ins-  
besondere konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren  
wie HBr/Eisessig) oder mittels basischer Substanzen  
(Pottasche, Soda, wässrige Alkalilösungen,  
10 alkoholische Alkalilösungen, wässriges  $NH_3$ ) bei  
Temperaturen zwischen 10 und 150° C, insbesondere  
20 - 100° C. Falls  $R_3$  die Gruppe S ist und diese  
Gruppe S eine solvolytisch abspaltbare Schutz-  
gruppe ist (zum Beispiel: Trifluoracetylrest,  
15 Tritylrest, p-Toluolsulfonylrest, Formylrest,  
tert.-Butyloxycarbonylrest und ähnliche), erfolgt  
die Abspaltung dieser Gruppe S in gleicher  
Weise.  
Falls  $R_3$  eine Benzylgruppe, eine  $\alpha$ -Phenylethyl-  
20 gruppe oder als Gruppe S eine andere übliche  
hydrierend abspaltbare Schutzgruppe darstellt,  
erfolgt die Abspaltung zweckmäßig durch katalytische  
Hydrierung in Gegenwart üblicher Hydrierungs-  
katalysatoren, insbesondere Palladium-Katalysatoren,  
25 Platinoxid oder auch Raney-Nickel, in einem  
Lösungs- oder Suspensionsmittel, gegebenenfalls  
unter erhöhtem Druck bei Temperaturen zwischen  
20 - 100° C, insbesondere 40 - 80° C. Als Lösungs-  
beziehungsweise Suspensionsmittel kommen beispiels-  
30 weise in Betracht: Wasser, niedere aliphatische  
Alkohole, cyclische Ether wie Dioxan oder Tetra-  
hydrofuran, aliphatische Ether, Dimethylformamid  
und so weiter sowie Mischungen dieser Mittel.  
Als Schutzgruppen, die durch Hydrogenolyse ab-  
35 spaltbar sind, kommen beispielsweise in Frage:

...

- 1  $\alpha$ -Arylalkylreste, im Benzolkern substituierte  
Benzylreste (p-Brom- oder p-Nitrobenzylrest),  
Aralkoxycarbonylreste wie Carbobenzoxyst,   
Carbobenzthioest.
- 5 Als Schutzgruppen S kommen insbesondere die bei  
der Peptid-Synthese üblichen Schutzgruppen in  
Frage. Unter anderem wird hierzu auch auf das  
Buch von Jesse P. Greenstein und Milton Winitz  
"Chemistry of Amino Acids", N.Y. 1961, John Wiley  
10 und Sons, Inc. Volume 2, beispielsweise Seite  
883 ff verwiesen.
- 15 5. Falls einer oder auch beide der Reste  $R_1$ ,  $R_2$   
eine Nitrogruppe bedeuten, kann diese zur ent-  
sprechenden Aminogruppe reduziert werden.  
Für diese Reduktion kommt insbesondere die  
20 katalytische Hydrierung in Betracht. Als  
Katalysatoren kommen zum Beispiel in Frage:  
Raney-Nickel, Edelmetalle, wie Palladium und  
Platin sowie Verbindungen davon mit und ohne  
Träger wie beispielsweise Bariumsulfat, Calcium-  
sulfat und so weiter. Es empfiehlt sich, die  
25 Hydrierung der Nitrogruppe bei Temperaturen  
zwischen 20 und 80° C und einem Druck von unge-  
fähr 5 - 50 atü in einem Lösungsmittel, bei-  
spielsweise Alkoholen, Dioxan, Tetrahydrofuran  
und so weiter vorzunehmen. Für die anschliessende  
30 Isolierung der reduzierten Verbindungen kann  
es in manchen Fällen von Vorteil sein, wenn zu  
Beginn dem zu hydrierenden Gemisch Trockenmittel,  
wie wasserfreies Natrium- oder Magnesiumsulfat  
zugemischt werden. Die Reduktion kann aber auch mit  
35 nascierendem Wasserstoff, beispielsweise Zink/

...

- 1        Salzsäure, Zinn/Salzsäure, Eisen/Salzsäure oder  
mit Salzen des Schwefelwasserstoffs in Alkohol/  
Wasser bei etwa 70 bis etwa 120° C oder mit  
aktiviertem Aluminium in wasserhaltigem Ether  
5        bei 20 bis 40° C oder mit Zinn(II)-chlorid/Salz-  
säure durchgeführt werden.
6.      Aktivierte Halogenatome im Pyridinring können zum  
Beispiel gegen andere Reste, beispielsweise eine  
10       Mono- oder Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylaminogruppe, oder eine  
Aminogruppe, die gegebenenfalls durch Phenyl oder  
Halogenphenyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl substituiert  
ist, ausgetauscht werden. Diese Umsetzung kann  
beispielsweise in einem inerten Lösungs- oder  
15       Suspensionsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan,  
niederen Alkanolen (Ethanol, n-Propanol), Dimethyl-  
sulfoxid oder Dimethylformamid, oder auch in Gegen-  
wart eines Überschusses des basischen Reaktions-  
partners bei Temperaturen zwischen 50 bis 200° C,  
20       vorzugsweise 80 bis 130° C, durchgeführt werden.  
Dabei können Säureakzeptoren wie Pottasche, Natrium-  
karbonat, Calciumcarbonat oder nicht quaternisierende  
tertiäre Amine, wie Diisopropylmethylamin, zuge-  
setzt werden. Halogenatome in 3-, 4- oder 5-Stellung  
25       des Pyridinringes eignen sich hierfür, wenn sie  
zum Beispiel durch eine Nitrogruppe aktiviert sind.

Die Überführung von Verbindungen der Formel I  
30       in die entsprechenden Amin-Oxide (zum Beispiel  
Oxydation des N-Atoms an welchem der Rest R<sub>3</sub>  
sitzt) und/oder die Pyridin-N-oxide kann beispielsweise  
in inerten Lösungsmitteln wie Chloroform oder anderen  
Chlorkohlenwasserstoffen, Benzol, Toluol, Aceton, ver-  
35

...

1     dünnter Essigsäure oder Essigsäureäthylester  
mit Wasserstoffperoxyd, einer üblichen aliphatischen  
oder aromatischen Persäure (Peressigsäure, Benzo-  
persäure, m-Chlorbenzopersäure) oder anderen Mono-  
5     substitutionsprodukten des Wasserstoffperoxyds  
wie Alkaliperoxiden oder Alkylperoxiden (zum Bei-  
spiel tert.-Butylperoxid) bei Temperaturen zwischen 0  
und 150° C, vorzugsweise 0 bis 100° C, durchgeführt  
werden. Falls X = S ist, entstehen hierbei zuerst die  
10    entsprechenden Sulfoxide beziehungsweise Sulfone.  
Diese lassen sich dann jedoch weiter zu den Aminoxyden  
oxydieren.

Die Überführung von Verbindungen der Formel I,  
15    worin X ein Schwefelatom bedeutet in solche  
Verbindungen, worin X die Gruppe SO oder SO<sub>2</sub> ist,  
erfolgt ebenfalls durch Oxydation in an sich bekannter  
Weise. Als Oxydationsmittel können mit gutem Erfolg  
zum Beispiel Wasserstoffperoxyd, Distickstofftetroxid,  
20    Kaliumpermanganat, Persäuren (zum Beispiel Benzoper-  
säure, Phthalmonopersäure, Peressigsäure), Salpeter-  
säure, Chromsäure oder andere bekannte Oxydationsmittel  
verwendet werden. Hierbei arbeitet man zweckmässig  
in Gegenwart von Wasser oder von Lösungsmitteln, zum  
25    Beispiel von Alkoholen, Essigsäure (Eisessig), Essig-  
säureäthylester, Benzol, Aceton oder Chloroform.  
Besonders die niederen Alkohole, zum Beispiel Methanol  
oder auch Essigsäure sind gut geeignet. Bei der  
Oxydation mit 30 %igem Wasserstoffperoxid, Persäuren,  
30    Salpetersäure, nitrosen Gasen (Stickstoffdioxid) unter  
Kühlung, beispielsweise bei Temperaturen zwischen -20°  
und +20° C erhält man im allgemeinen als Hauptprodukt  
das entsprechende Sulfoxid neben geringeren Mengen  
des Sulfons. Weiterhin können entsprechende Sulfoxide

35

...

1 aus Verbindungen der Formel I, worin X = S ist,  
durch Oxydation mit Chromsäure (zum Beispiel in essig-  
saurer Lösung bei Temperaturen zwischen 50 - 100° C),  
5 durch Oxydation mit beispielsweise Jodosobenzol oder  
durch Behandlung mit Brom (zum Beispiel in einem Halogen-  
kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Tetrachlorkohlen-  
stoff unter Kühlung) und anschließender Hydrolyse der  
Dibromderivate mittels Wasser oder verdünnter Alkali-  
10 lauge hergestellt werden. Hinsichtlich der Reaktions-  
bedingungen sowie anderer Oxydationsmittel wird zum Bei-  
spiel auf Houben, Weyl, Methoden oder Organischen Chemie,  
Band IX (1955), Seiten 211-218 verwiesen. Auch eine  
Oxydation von Sulfiden der Formel I (X = S) mit Di-  
methylsulfoxid bei höherer Temperatur (150 - 180° C)  
15 gemäß J.Org.Chem. 23 (1958), Seiten 2028-2029 ist mög-  
lich.

Die jeweils erhaltenen Sulfone und Sulfoxide können  
mittels üblicher Trennverfahren, beispielsweise durch  
Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden.

20

Mit stärkeren Oxydationsmitteln wie zum Beispiel  
Kaliumpermanganat in essig- oder wäßrig-schwefelsaurer  
Lösung bei Temperaturen zwischen 50 und 100° C erhält  
man das entsprechende Sulfon in größerer Ausbeute  
25 beziehungsweise als Hauptprodukt. Die Oxydation von  
Verbindungen der Formel I worin X = S oder SO ist,  
kann beispielsweise auch mittels Wasserstoffperoxid  
oder Persäuren bei höherer Temperatur, wie zum Beispiel  
80 - 120° C (in essigsaurer Lösung oder in Eisessig  
30 und Essigsäureanhydrid, in Anwesenheit von Phosphorsäure  
oder einem sonstigen hierfür üblichen inerten Mittel),  
mittels Chromsäure, mittels anodischer Oxydation oder  
gegebenenfalls auch mittels Natriumhypochloritlösungen  
erfolgen (siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen  
35 Chemie, Band IX (1955), Seiten 227-231). Eine weitere

...

1 Möglichkeit ist die Oxydation mit organischen Hydro-  
peroxiden (zum Beispiel Alkylhydroperoxiden wie  
tert.-Butylhydroperoxid) in Gegenwart von Vanadin-,  
5 Molybdän- oder Titanverbindungen (zum Beispiel Oxide  
der genannten Metalle wie Molybdändioxid, Vanadin-  
pentoxid) in organischen Lösungsmitteln wie aromatischen  
Kohlenwasserstoffen (Benzol), Alkanolen (Ethanol) oder  
Estern aliphatischer Carbonsäuren mit Alkanolen (Ethyl-  
10 acetat) bei Temperaturen zwischen 40 - 120° C, vor-  
zugsweise 50 - 80° C gemäß Angewandte Chemie 78 (1966),  
Seite 937.

Diejenigen Verbindungen der Formel I, die asymmetri-  
sche Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel  
15 als Razemate anfallen, können in an sich bekannter  
Weise beispielsweise mit Hilfe einer optisch aktiven  
Säure in die optisch aktiven Isomeren gespalten  
werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine  
optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei  
20 dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive  
beziehungsweise diastereomere Form erhalten wird.

Die vorliegende Erfindung umfasst also auch die D-  
und L-Form wie auch die DL-Mischung für den Fall,  
25 daß in der Verbindung der Formel I ein asymmetrisches  
C-Atom vorkommt und für den Fall von zwei und mehr  
asymmetrischen C-Atomen ebenso die entsprechenden  
diastereomeren Formen.

30 Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangs-  
stoffen erhält man die Endstoffe der Formel I in  
freier Form oder in Form ihrer Salze. Die Salze  
der Endstoffe können in an sich bekannter Weise,  
beispielsweise mit Alkali oder Ionenaustauschern  
35 wieder in die Basen übergeführt werden. Von den

...

1 aus Verbindungen der Formel I, worin  $X = S$  ist,  
durch Oxydation mit Chromsäure (zum Beispiel in essig-  
saurer Lösung bei Temperaturen zwischen  $50 - 100^{\circ} C$ ),  
durch Oxydation mit beispielsweise Jodosobenzol oder  
5 durch Behandlung mit Brom (zum Beispiel in einem Halogen-  
kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Tetrachlorkohlen-  
stoff unter Kühlung) und anschließender Hydrolyse der  
Dibromderivate mittels Wasser oder verdünnter Alkali-  
lange hergestellt werden. Hinsichtlich der Reaktions-  
10 bedingungen sowie anderer Oxydationsmittel wird zum Bei-  
spiel auf Houben, Weyl, Methoden oder Organischen Chemie,  
Band IX (1955), Seiten 211-218 verwiesen. Auch eine  
Oxydation von Sulfiden der Formel I ( $X = S$ ) mit Di-  
methylsulfoxid bei höherer Temperatur ( $150 - 180^{\circ} C$ )  
15 gemäß J.Org.Chem. 23 (1958), Seiten 2028-2029 ist mög-  
lich.

Die jeweils erhaltenen Sulfone und Sulfoxide können  
mittels üblicher Trennverfahren, beispielsweise durch  
Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden.

20

Mit stärkeren Oxydationsmitteln wie zum Beispiel  
Kaliumpermanganat in essig- oder wäßrig-schwefelsaurer  
Lösung bei Temperaturen zwischen  $50$  und  $100^{\circ} C$  erhält  
man das entsprechende Sulfon in größerer Ausbeute  
25 beziehungsweise als Hauptprodukt. Die Oxydation von  
Verbindungen der Formel I worin  $X = S$  oder  $SO$  ist,  
kann beispielsweise auch mittels Wasserstoffperoxid  
oder Persäuren bei höherer Temperatur, wie zum Beispiel  
 $80 - 120^{\circ} C$  (in essigsaurer Lösung oder in Eisessig  
30 und Essigsäureanhydrid, in Anwesenheit von Phosphorsäure  
oder einem sonstigen hierfür üblichen inerten Mittel),  
mittels Chromsäure, mittels anodischer Oxydation oder  
gegebenenfalls auch mittels Natriumhypochloritlösungen  
erfolgen (siehe Houben-Weyl, Methoden der Organischen  
35 Chemie, Band IX (1955), Seiten 227-231). Eine weitere

...



1 oder Suspensionen (zum Beispiel in Sesam- oder  
Olivenöl), Emulsionen, injizierbare wässrige  
oder ölige Lösungen oder Suspensionen. Weiterhin  
können beispielsweise Trockenampullen, welche  
5 als Wirkstoff die erfindungsgemäße Verbindung I  
enthalten, hergestellt werden, wobei vor Gebrauch  
der Inhalt solcher Trockenampullen zum Beispiel  
in Wasser, physiologischer Kochsalzlösung oder Ge-  
mischen aus physiologischer Kochsalzlösung und bei-  
10 spielsweise Dimethylsulfoxid aufgelöst wird.

...

15

20

25

30

35

1

5

10

Pharmakologische beziehungsweise pharmazeutische  
Angaben

15

20

25

30

35

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Herstellung  
pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen  
geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen be-  
ziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff  
einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen,  
gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch  
beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die  
Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter  
Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen  
Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Ver-  
dünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Bei-  
spiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Litera-  
turstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik  
und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise  
angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen  
Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of  
Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.,  
H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und  
angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite  
72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe  
für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete

1

Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

- 5 Die pharmazeutische und galenische Handhabung der  
erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den  
üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirk-  
stoff (e) und Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe  
10 üblicher Mischgeräte) gut vermischt, wobei im allge-  
meinen bei Temperaturen zwischen 20 und 80° C, vor-  
zugsweise 20 bis 50° C, insbesondere bei Raumtemperatur  
gearbeitet wird. Im übrigen wird auf das folgende  
Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharma-  
15 zeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

20

25

30

35

1

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen zum Beispiel im Elektroschmerz-Test\*, Hot-Plate-Test\*\*,  
5 Tail-Flick-Test\*\*\* und Haffner-Test\*\*\*\*  
eine gute analgetische Wirkung.

Beispielsweise liegt bei obengenannten Versuchsmethoden die ED 50 bei einer Dosis von 2,8 mg / Körpergewicht  
10 Maus per os.  
Diese analgetische Wirkung ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittelwirkstoffs Buprenorphin vergleichbar.

15 Die niedrigste, bereits analgetisch wirksame Dosis in dem obenangegebenen Tierversuch ist beispielsweise

1 - 1,5 mg/kg oral  
20 0,1 - 0,15 mg/kg intravenös

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise  
infrage:

25 1 - 8 mg/kg oral  
0,1 - 0,8 mg/kg intravenös

30 \* in Anlehnung an B. Blake et al, Med.exp. 9,  
Seiten 146 - 150 (1963)

\*\* in Anlehnung an Janssen und Jageneau, J. Pharm-  
Pharmacol. 9, Seite 381 (1957)

35 \*\*\* in Anlehnung an D'Amour und Smith, J. of Pharmacol.  
and exp. Therap., 72, Seite 74 (1941)

\*\*\*\* in Anlehnung an Haffner, Deutsche Medizinische Wochenschrift 55, Seite 731 (1929) und Bianchi und Franceschini, Brit.J.Pharmacol. 9, Seite 280 (1954).

1

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im  
allgemeinen zwischen 0,1 bis 10 vorzugsweise 0,5  
bis 3 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n).

5

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von  
Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben,  
Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder  
in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungs-  
formen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder  
alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie  
Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungs-  
formen sind Tabletten, die zwischen 0,5 und 2 mg  
oder Lösungen, die zwischen 1 bis 10 % an aktiver  
Substanz enthalten.

15

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Kompo-  
nenten kann beispielsweise liegen

20

a) bei oralen Arzneiformen zwischen 0,1 bis 20  
vorzugsweise 0,5 bis 3 mg

25

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel  
intravenös, intramuskulär) zwischen 0,01 bis 1  
vorzugsweise 0,05 bis 0,5

30

c) bei Arzneiformen zur rektalen oder vaginalen  
Applikation zwischen 0,05 bis 20 mg vorzugs-  
weise 0,05 bis 5 mg.

- (Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base) -

35

1

Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 1 bis 3 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 10 ml Inhalt mit 0,1 bis 0,5 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 1 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 3 mg liegen.

Für die Behandlung von Hunden und Katzen liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 0,05 und 1 mg/kg Körpergewicht; die parentale Dosis ungefähr zwischen 0,01 und 0,2 mg/kg Körpergewicht.

Für die Behandlung von Pferden und Vieh liegt die orale Einzeldosis im allgemeinen zwischen ungefähr 0,03 und 0,5 mg/kg; die parentale Einzeldosis ungefähr zwischen 0,01 und 0,1 mg/kg Körpergewicht.

Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation zwischen 70 und 110 mg/kg (beziehungsweise oberhalb 80 mg/kg).

Die Arzneimittel können in der Humanmedizin, der Veterinärmedizin sowie in der Landwirtschaft allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen wirksame Analgetika dar.

1 Beispiele

Allgemeine Verfahrensvorschrift für die Beispiele  
1 - 21 der Tabelle 1 unter Verwendung einer Aus-  
gangsverbindung II, worin Z ein Halogenatom (Chlor)  
5 ist:

0,05 Mol 80 %iges Natriumhydrid werden in ca. 30 ml  
des angegebenen wasserfreien Lösungsmittels (siehe  
10 Tabelle 1) suspendiert. Unter Rühren werden bei Raum-  
temperatur 0,04 Mol des entsprechenden Alkohols der  
Formel III ( $Y = OH$ ) oder 0,05 Mol des entsprechenden  
Mercaptans der Formel III, wobei Y jetzt SH ist  
(eventuell gelöst in dem gleichen Lösungsmittel), zu-  
15 getropft. Die Reaktion setzt unter Wasserstoffent-  
wicklung ein. Das Gemisch wird auf 50° C erwärmt. Falls  
ein Mercaptan eingesetzt wird, erwärmt man auf 60° C  
und löst 0,05 Mol NaH in 50 ml des jeweiligen  
Lösungsmittels. Nach Beendigung der Reaktion werden  
20 0,05 Mol des entsprechenden Chlorpyridins (eventuell  
im gleichen absoluten Lösungsmittel, vorzugsweise bei  
Raumtemperatur, zugetropft und das Reaktionsgemisch  
einige Stunden (3-6 Stunden) unter Rückfluß erhitzt  
(im Falle der Verwendung eines Mercaptans auf 80-100° C).  
25 Danach wird nach dem Abkühlen mit Wasser hydrolysiert  
und die erhaltene wässrige Lösung mit Diethylether  
oder Methylenchlorid mehrfach extrahiert. Nach Trocknung  
über Magnesiumsulfat und Filtration wird das Lösungs-  
mittel im Vakuum abdestilliert. Die Aufarbeitung kann  
30 in 3 verschiedenen Weisen vorgenommen werden:

A) Reinigung des Rückstandes durch präparative Säulen-  
chromatographie an Kieselgel und eventuelle an-  
schließende Salzbildung, zum Beispiel mit iso-  
35 propanolischer HCl;

...

0149088

1 B) Reinigung durch Destillation im Vakuum und eventuelle anschließende Salzbildung wie unter A);

5 C) Ist der erhaltene Rückstand nicht stark verunreinigt, kann die Salzbildung ohne vorhergehende Reinigung vorgenommen werden. In der Regel wird der Rückstand in Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure versetzt.

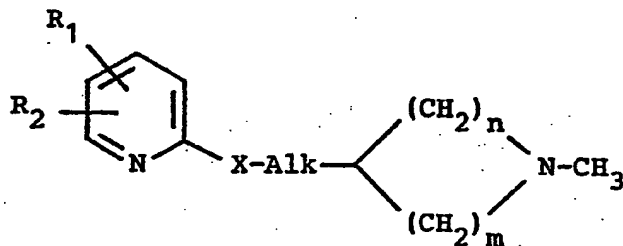
10

Das auskristallisierte Salz wird abfiltriert und in einem Lösungsmittel umkristallisiert.

15

Die so hergestellten Verbindungen der untenstehenden Formel sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

20



30

35



35 30 25 20 15 10 5 1

Tabelle 1

Bei- spiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Alk	n	m	Lösungs- mittel	Reinigungs- variante	F. als Hydrochlorid
1	6-Cl	H	0	-	2	2	DMSO	C	186-187° C
2	6-Cl	H	0	-	3	1	DMSO	C	180-183° C
3	6-Cl	H	0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0	3	DMSO	C	134-136° C
4	6-Cl	H	0	-	2	3	DMSO	C	110-113° C
5	6-Cl	H	0	CH <sub>2</sub>	0	4	DMAC	C	147-148° C
6	6-Cl	H	0	CH <sub>2</sub>	1	3	DMAC	C	168-169° C
7	6-Cl	3-NO <sub>2</sub>	0	-	2	2	DMF	C	214-216° C

DMSO = Dimethylsulfoxid; DMF = Dimethylformamid; DMAC = Dimethylacetamid  
Ein Strich (-) in Spalte Alk bedeutet, daß hier die Gruppe Alk entfällt

0149088

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung Tabelle 1

Bei- spiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Alk	n	m	Lösungs- mittel variante	F. als Hydrochlorid
8	6-Cl	3-NH <sub>2</sub>	0	-	2	2	Dioxan C	245-250° C
9	3-NO <sub>2</sub>	H	0	-	2	2	Dioxan C	240-241° C
10	6-Cl	3-NHOOCH <sub>3</sub>	0	-	2	2	Dioxan C	226-230° C
11	6-Cl	H	0	-	Tropanyl-(3)-Rest	DMSO	C	250-251° C
12	6-Cl	H	0	-	Chinuclidyl-(3)-Rest	DMSO	C	241-243° C
13	6-Cl	H	S	-	0	3	DMSO A	155-157° C
14	H	H	S	-	2	2	DMSO C	132-134° C Maleat

DMSO = Dimethylsulfoxid; DMF = Dimethylformamid; DMAC = Dimethylacetamid  
 Ein Strich (-) in Spalte Alk bedeutet, daß hier die Gruppe Alk entfällt

Die Maleate der Beispiele 14 und 15  
 wurden mittels isopropanolischer  
 Maleinsäure-Lösung hergestellt

0149088

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung Tabelle 1

Bei- spiel Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Alk	n	m	Lösungs- mittel	Reinigungs- variante	F. als Hydrochlorid
15	6-Cl	H	S	-	2	2	DMSO	C	110-112° C Maleat
16	6-Cl	H	S	-	2	2	DMSO	C	184-187° C
17	6-CH <sub>3</sub>	H	S	-	2	2	DMSO	B	216-218° C Dihydrochlorid
18	6-OCH <sub>3</sub>	H	S	-	2	2	DMSO	B	165-167° C
19	6-Br	H	S	-	2	2	DMSO	C	198-199° C
20	5-Cl	H	S	-	2	2	Toluol	C	134-136° C Maleat*
21	3-Cl	H	S	-	2	2	DMSO	C	125-126° C Maleat*

DMSO = Dimethylsulfoxid; DMF = Dimethylformamid; DMAC = Dimethylacetamid  
 Ein Strich (-) in Spalte Alk bedeutet, daß hier die Gruppe Alk entfällt

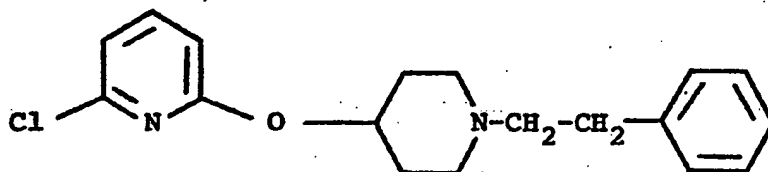
\* Diese Maleate wurden mit Maleinsäure  
 in Aceton hergestellt und aus Ethanol  
 umkristallisiert

0149088

1 Beispiel 22

6-Chlor-2-/(N-2-Phenylethyl)-piperidyl-(4)-oxy/-pyridin

5



10

In die Lösung von 8,2 g (0,04 Mol) N-(2-phenylethyl)-4-hydroxypiperidin in 60 ml absolutem Dimethylacetamid werden unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise 1,3 g 75 %iges Natriumhydrid eingetragen. Nach beendeter Zugabe werden 5,9 g (0,04 Mol) 2,6-Dichlorpyridin zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden auf 120-130° C erhitzt. Danach wird auf Raumtemperatur abgekühlt und in ca. 300 ml Wasser eingegossen. Das anfallende kristalline Produkt wird abgetrennt. Nach etwa einstündigem Verrühren in 2 n wässriger Salzsäure wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert.

F. des Hydrochlorids: 253-254° C.

25

...

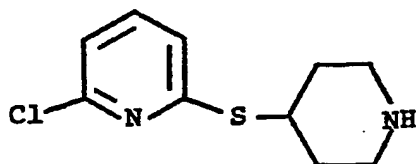
30

35

1 Beispiel 23

6-Chlor-2-[piperidyl-(4)-thio]-pyridin

5



10

Die Reaktion wird in Argon-Atmosphäre durchgeführt.

0,27 g 80 %iges Natriumhydrid (0,009 Mol) werden in

10 ml Dimethylacetamid suspendiert; es wird mit

Eis gekühlt und nun 0,615 g (0,004 Mol) festes

15 4-Mercapto-piperidin-Hydrochlorid zugegeben und

10 Minuten gerührt. Zu dieser Mischung wird dann

eine Lösung von 0,588 g (0,004 Mol) 2,6-Dichlor-pyridin

in 5 ml Dimethylacetamid zugetropft und die

Reaktionsmischung 2,5 Stunden bei Raumtemperatur

20

gerührt.

Aufarbeitung der Reaktionsmischung: man tropft unter

Kühlung 25 ml Wasser zu, gibt anschließend 20 ml

Methylenchlorid zu, trennt die organische Phase ab,

schüttelt die wässrige Phase 2 mal mit je 15 ml

25 Methylenchlorid aus, wäscht die vereinigte organische

Phase 2 mal mit je 10 ml Wasser, trocknet mit

Natriumsulfat, engt die Lösung am Rotationsverdampfer

ein, versetzt den Rückstand mit 10 ml absolutem

Ethanol und engt wieder ein. Man erhält ca. 1.5 ml

30

einer gelben Flüssigkeit, die durch Säulenchromato-

graphie über 60 g Kieselgel (Geduran Si 60, Firma Merck,

Darmstadt) gereinigt wird (Füllhöhe der Säule 400 mm,

Durchmesser 22 mm). Eluiert wird mit einer Mischung

aus 850 ml Chloroform, 150 ml Ethanol und 10 ml

35

konzentriertem wässrigen Ammoniak.

...

1 Das nach Entfernen des Eluierungsmittels erhaltene  
Produkt wird mit 10 ml Ether verdünnt, eine  
äquivalente Menge HCl in Isopropanol zugetropft und  
die Mischung nach Zugabe von Impfkristallen mehrere  
5 Stunden ins Tiefkühlfach gestellt. Das auskristalli-  
sierte Hydrochlorid des 6-Chlor-2-[piperidyl-(4)-thio]-  
pyridins wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und unter  
Ölpumpenvakuum bei 50°C getrocknet. F. des  
Hydrochlorids 132 - 133°C

10

Das 4-Mercaptopiperidin(Hydrochlorid) kann beispiels-  
weise ausgehend vom 1-Methyl-piperidinon-(4) auf  
folgendem Wege erhalten werden:

In die Lösung von 1026 g (9,066 Mol) frisch destillier-  
15 tem 1-Methyl-piperidinon-(4) in 1,5 Liter  
Isopropanol wird unter Rühren Schwefelwasserstoff in  
lebhaftem Strom eingeleitet. Die Temperatur des  
Reaktionsgemisches wird zwischen 10-15°C gehalten.  
Überschüssiger Schwefelwasserstoff wird in handels-  
20 üblicher Natriumhypochloritlösung absorbiert. Nach  
etwa zweistündigem Einleiten beginnt aus der Lösung  
das Reaktionsprodukt zu kristallisieren. Das Begasen  
wird für weitere 2 Stunden fortgesetzt. Das so er-  
haltene 1-Methyl-piperidin-4-bis(hydrosulfid)-hydrat  
25 wird abgesaugt, zweimal mit je 300 ml kaltem  
Isopropanol und zweimal mit je 500 ml Diethylether  
nachgewaschen. Die Substanz wird im Exsikkator über  
Phosphorpentoxid im Dunkeln aufbewahrt und sollte rasch  
weiter verarbeitet werden.

30

350 g (9,23 Mol) gepulvertes Natriumborhydrid werden  
in 2,5 Liter Isopropanol suspendiert. Unter Rühren  
werden portionsweise 1396 g (7,7 Mol) 1-Methyl-  
35 piperidin-4-bis-(hydrosulfid)-hydrat zugegeben. Die

...

- 1 Reaktion verläuft exotherm. Es wird mit einem Eisbad  
gekühlt, die Temperatur sollte 25°C nicht übersteigen.  
Der freiwerdende Schwefelwasserstoff wird in handels-  
üblicher Natriumhypochloritlösung absorbiert. Nach  
5 beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und über  
Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Danach wird  
das Reaktionsgemisch etwa 60 Minuten durch kontinuier-  
liches Steigern der Temperatur auf 80°C erhitzt und  
dabei 2 Stunden belassen. Am absteigenden Kühler  
10 wird unter schwachem Vakuum (100 Torr) das Isopropanol  
weitgehend abdestilliert.  
Der pastenförmige Rückstand wird auf Raumtemperatur  
abgekühlt und dann mit 1,5 Liter Diethylether ver-  
setzt. Es entsteht eine gut rührbare Suspension.  
15 Unter weiterem Kühlen werden 740 ml Eiswasser langsam  
zugetropft. Nachdem etwa die Hälfte der Wassermenge  
zugetropft ist, hat der Kolbeninhalt wieder eine schwer  
rührbare pastenförmige Konsistenz angenommen. Weitere  
Wasserzugabe führt wieder zu besserem Rühren und deut-  
20 licher Trennung zwischen organischer Phase und  
anorganischem Boranatrückstand. Das Rühren wird ein-  
gestellt, die Etherphase abgehebert. Der Rückstand  
wird 3mal mit je 500 ml frischem Ether verrührt. Die  
vereinigten organischen Phasen werden über Magnesium-  
25 sulfat getrocknet. Nach Filtrieren wird die Lösung  
unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer einge-  
engt. Der Rückstand wird einer Vakuumdestillation  
unterworfen. Wegen des niedrigen Siedepunktes  
(Kp<sub>2</sub> 35-40°C) wird das so erhaltene 1-Methyl-4-mercapto-  
30 piperidin in einer mit Methanol/Trockeneis gekühlten  
Vorlage aufgefangen.

1 Zur Lösung von 65,5 g (0,5 Mol) 1-Methyl-4-mercapto-  
piperidin in 300 ml Aceton werden unter Rühren bei  
15 - 20°C 59,6 g (0,56 Mol) Chloräthylformiat zuge-  
tropft. Das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-ethoxycarbonyl-  
5 mercapto-piperidins fällt hierbei als kristallines  
Produkt aus und wird nach beendeter Reaktion abge-  
saugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Aus  
dem Salz wird in wässriger Lösung mit konzentrierter  
wässriger Ammoniaklösung die Base in Freiheit ge-  
10 setzt. Die ätherische Lösung der Base wird mit  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt. Die  
Substanz wird durch Destillation gereinigt.  
Kp<sub>12</sub> 128 - 130°C

15 Zu der auf 90°C erhitzten Lösung von 100 g (0,48 Mol)  
1-Methyl-4-ethoxycarbonylmercapto-piperidin in  
80 ml Toluol werden unter Rühren 106,3 g (0,88 Mol)  
Chloräthylformiat im Laufe von 30 Minuten zugetropft.  
Danach wird 2 Stunden auf 100 - 110°C erhitzt. Nach  
20 abermaligem Zufügen von 40 g Chloräthylformiat wird  
noch weitere 3 Stunden erhitzt. Nach Stehen über  
Nacht bei Raumtemperatur wird über ein Glasfaserfilter  
abgesaugt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer einge-  
engt, der Rückstand destilliert. Man erhält 120 g  
25 (= 94% d.Theorie) 1-Ethoxycarbonyl-4-ethoxycarbonyl-  
mercapto-piperidin.  
Kp<sub>0,2</sub> 138 - 140°C

269,7 g (1,032 Mol) 1-Ethoxycarbonyl-4-ethoxycar-  
30 bonylmercapto-piperidin werden in einem Gemisch aus  
886 ml (10,3 Mol) konzentrierter wässriger Salzsäure  
und 443 ml Eisessig gelöst. Unter Rühren wird im  
Laufe von 1 Stunde auf Rückflußtemperatur erhitzt.

35

...



- 1 Nach 60 stündiger Reaktionszeit wird die Lösung  
am Rotationsverdampfer eingeeengt.  
Um das Restlösungsmittelgemisch weitgehend zu ent-  
fernen, wird der kristalline Rückstand 2 mal mit je  
5 200 ml Isopropanol versetzt. Danach wird wieder  
abdestilliert. Da so erhaltene 4-Mercapto-piperidin-  
Hydrochlorid wird aus Äthanol umkristallisiert.  
F. 183 - 184°C (Zersetzung)  
Die Ausbeute beträgt 117,6 g und erhöht sich nach  
10 Aufarbeiten der Mutterlauge um weitere 27,5 g; das  
sind ~ 96 % der Theorie.

15

20

25

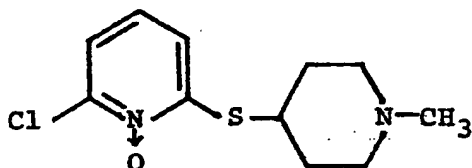
30

35

1 Beispiel 24

6-Chlor-2-[N-Methyl-piperidyl-(4)-thio]-pyridin-N-oxid

5



10

4,9 g (0,03 Mol) 2,6-Dichlor-pyridin-N-oxid werden zu einer Lösung aus 4,5 g (0,035 Mol) N-Methyl-4-mercapto-piperidin in 20 ml Ethanol eingetropft.

15

Die Piperidin-Verbindung liegt als Natriumsalz vor und wurde mittels 11,9 g (0,035 Mol) 20%iger Natriumethylatlösung zuvor hergestellt. Das Reaktionsgemisch wird auf 50°C erwärmt und 3 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Danach wird das Reaktionsgemisch in ca. 200 ml Eiswasser gegossen, wobei

20

eine kristalline Substanz ausfällt. Es wird abgesaugt mehrmals mit Wasser nachgewaschen, getrocknet und das Ethanol umkristallisiert. F. 129 - 130°C.

25

Die Ausgangssubstanz 2,6-Dichlor-pyridin-N-oxid wird beispielsweise wie folgt erhalten: Eine Lösung aus 16 g (0,108 Mol) 2,6-Dichlor-pyridin und 17 g 35 %iges Perhydrol (entsprechend 5,9 g aktivem

30

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ungefähr 0,17 Mol) und 250 g Trifluoressigsäure wird 8 Stunden lang auf dem Wasserbad erhitzt. Innentemperatur ca. 75°C. Danach wird die Lösung in 1,5 Liter Wasser eingegossen. Es scheidet sich hierbei eine geringe Menge eines kristallinen Produktes aus,

35

welches unverändertes 2,6-Dichlorpyridin ist. Nach Absaugen desselben wird die Lösung im Wasserstrahl vakuum bei einer Badtemperatur von 30 - 35°C weitgehend eingengt. Der flüssige Rückstand wird in

...

- 1 500 ml Chloroform gelöst und unter Rühren wird soviel  
wasserfreie Pottasche zugegeben, bis keine Gasent-  
wicklung mehr stattfindet und darüberhinaus das  
Wasser gebunden wird. Man filtriert ab bei einer  
5 Badtemperatur von 30 - 35°C und engt in schwachem  
Vakuum zur Trockne ein. 2,6-Dichlor-pyridin-N-oxid  
wird als kristalliner Rückstand erhalten.  
F. 137 - 138°C.

10

15

20

25

30

35

1 Beispiel 25

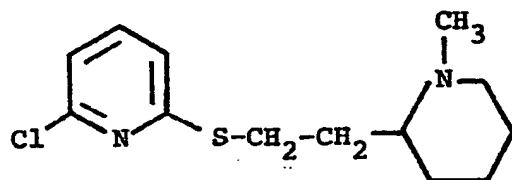
Herstellung aus einer Verbindung II, worin Z SH oder OH ist und einer Verbindung III, worin Y Halogen ist:

5

Ein Gemisch aus 0,06 Mol einer Verbindung der Formel III, worin Y Halogen ist und 0,06 Mol 6-Chlor-2-mercaptopyridin-Natriumsalz in beispielsweise 60 ml n-Propanol wird mehrere Stunden (zum Beispiel 6 Stunden) unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von unlöslichen Rückständen abgesaugt. Die Lösung wird eingengt und der sirupöse Rückstand mit isopropanolischer Salzsäure angesäuert. Nach dem Verdünnen mit Aceton kristallisiert das Hydrochlorid aus. Die Kristalle werden isoliert, mit Aceton und anschliessend mit Wasser gewaschen. Die weitere Reinigung erfolgt durch Umkristallisation.

20 Aus 9,3 g N-Methyl-2-(2-chlor-ethyl)-piperidin und 9,6 g 2-Natriummercapto-6-chlor-pyridin wird auf die angegebene Weise das 2-(2-(N-Methyl-piperidyl)-(2)-ethylmercapto)-6-chlor-pyridin der folgenden Formel erhalten

25



30

F. des Hydrochlorids: 165-167° C; die Umkristallisation erfolgte aus Ethanol/Ether.

35 Die Verbindungen gemäß den Beispielen 13-16 von Tabelle 1 wurden zusätzlich auch auf diese Weise hergestellt.

...

1 Das 6-Chlor-2-mercapto-pyridin kann beispielsweise  
wie folgt hergestellt werden:

5 Zu 700 ml n-Butanol werden 103,1 g (0,70 Mol) 2,6-Di-  
chlorpyridin und 110,0 g (2 x 0,70 Mol) Natrium-  
hydrogensulfid x H<sub>2</sub>O (71 %ig) gegeben und insgesamt  
10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Bei 35° C wird ab-  
gesaugt und das Filtrat im Vakuum bei 60° C einge-  
dampft (170 g Rückstand). Der Rückstand wird mit  
10 1 Liter Ether verrührt und über Nacht stehen gelassen.  
Das gebildete feste Produkt (Natriumsalz) wird abgesaugt,  
gut mit Ether gewaschen und 24 Stunden im Vakuum bei  
35° C getrocknet.

15

...

20

25

30

35

1 Die Beispiele 24-46 (Tabelle 2) betreffen die Einführung des Restes  $R_3$  in Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  Wasserstoff ist durch Alkylierung oder Acylierung.

5

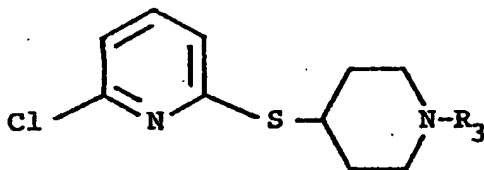
Allgemeine Vorschrift für die Beispiele 24-43:

Das Amin der Formel I, worin  $R_3$  Wasserstoff ist, wird mit dem Halogenid der Formel  $HalR_3$  (Überschuß des Halogenids von 10-300 Mol%) und der Base (2-6fachem  
10 Überschuß) im Lösungsmittel über mehrere Stunden (bis nach dünnschichtchromatografischer Kontrolle keine weitere Reaktion mehr zu verzeichnen ist) unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen, Abfiltrieren des Niederschlages und Einengen des Lösungsmittels erfolgt die  
15 weitere Aufarbeitung in üblicher Weise durch Salzbildung, in einigen Fällen ist eine chromatografische Reinigung an Kieselgel erforderlich.

20

Die so hergestellten Verbindungen der Formel

25



sind in der Tabelle 2 aufgeführt.



30

35

0149088

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35


Tabelle 2

Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	Lösungs- mittel	basische Ver- bindung	Salz	F.
26	 (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Dioxan	TEA	Maleat	126-127° C
27	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	Dioxan	TEA	Oxalat	134-136° C
28	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	Xylol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Base	67-70° C
29	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO— 	Dioxan	TEA	HCl	169-173° C
30	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	Dioxan	TEA	HCl	172-175° C

TEA = Triethylamin

35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung Tabelle 2

Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	Lösungs- mittel	basische Ver- bindung	Salz	F.
31	 CH <sub>2</sub>	Dioxan	TEA	Oxalat	175-178° C
32	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	DMAC/Toluol	NaHCO <sub>3</sub>	Oxalat	155-156° C
33	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Dioxan	TEA	HCl	203-205° C
34	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Dioxan	TEA	Oxalat	160° C
35	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>3</sub>	DMAC/Toluol	NaHCO <sub>3</sub>	Maleat	135-136° C



TEA = Triethylamin  
DMAC = Dimethylacetamid

0149088



35 30 25 20 15 10 5 1

Fortsetzung Tabelle 2

Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	Lösungs- mittel	basische Ver- bindung	Salz	F.
36	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$	DMAC/Toluol	$\text{NaHCO}_3$	HCl	167-169° C
37	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	DMAC/Toluol	$\text{NaHCO}_3$	HCl	273-277° C
38		DMAC/Toluol	$\text{NaHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$	HCl	205-206° C
39	$\text{COCH}_3$	Dioxan	TEA	Base	210-215° C
40		Dioxan	$\text{K}_2\text{CO}_3$	Base	R <sub>F</sub> -Wert: 0,79 Laufmittel: Chloroform/Methanol/ 25 %iges $\text{NH}_3$ (95:4:1)

01 49088

1

5

10

15


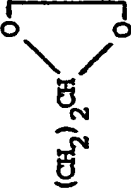



20

25

30

35

Fortsetzung Tabelle 2

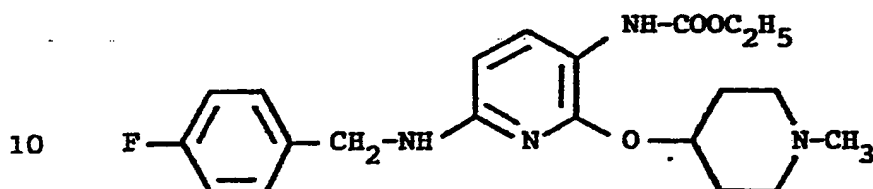
Bei- spiel Nr.	R <sub>3</sub>	Lösungs- mittel	basische Ver- bindung	Salz	F.
41		DMAC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCl	173-175° C
42		Toluol	NaHCO <sub>3</sub> /K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Oxalat	176-178° C
43		Dioxan	TEA	HCl	198-201° C
44		DMAC/Toluol	NaHCO <sub>3</sub> /K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Base	R <sub>f</sub> -Wert: 0,50 Laufmittel: Chloroform/Methanol/ 25 %iges NH <sub>3</sub> (95:4:1)
45		Toluol	NaHCO <sub>3</sub>	HCl	208-210° C

0149088

1 Beispiel 48

2-N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy-3-ethoxycarbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin

5



15 Zu der Hydrierlösung von 0,02 Mol 2-N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy-3-amino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin, die durch Hydrierung von 7,2 g (0,02 Mol) der entsprechenden 3-Nitro-Verbindung in 125 ml Dioxan in Gegenwart eines Palladium-Kohle-Katalysators bei 60° C und 5 bar erhalten wurde, werden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre 4 ml Chlorameisensäureethylester getropft. Es wird 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung eingeengt und der Rückstand mit einem Benzin-Ether-Gemisch 1:1 ausgerührt. Die auskristallisierte Substanz wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

25

F. des Dihydrochlorids: 202-207° C.

30

Die freie Base erhält man aus dem Dihydrochlorid beispielsweise durch Behandeln mit Natronlauge.

F. der Base: 168-169° C (ohne Umkristallisation).

35

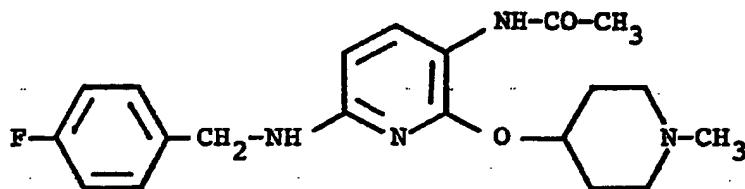
...

0149088

1 Beispiel 47

2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy/3-acetylamino-6-(4-fluor-  
benzylamino)-pyridin

5



15 Zu der Hydrierlösung von 0,025 Mol 2-/N-Methyl-piperidyl-  
(4)-oxy/3-amino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin, die  
durch Hydrierung von 4,5 g (0,025 Mol) der entsprechenden  
3-Nitro-Verbindung in 125 ml Dioxan in Gegenwart eines  
Palladium-Kohle-Katalysators bei 60° C und 5 bar er-  
halten wurde, werden unter Stickstoff 1,8 ml Acetyl-  
20 chlorid hinzugefügt. Das ausfallende Hydrochlorid wird  
abgenutscht und mit Natronlauge die Base in herkömmlicher  
Weise freigesetzt.

F. des Hydrochlorids: 188-190° C.

25

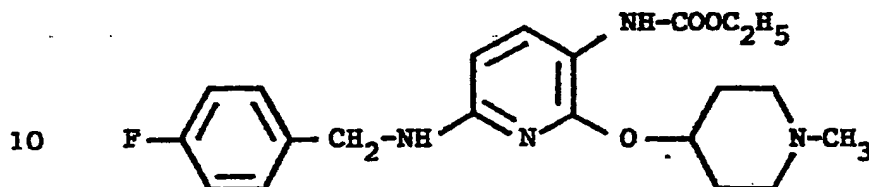
30

35

1 Beispiel 48

2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy/3-ethoxycarbonylamino-6-  
(4-fluor-benzylamino)-pyridin

5



15 Zu der Hydrierlösung von 0,02 Mol 2-/N-Methyl-piperidyl-  
(4)-oxy/3-amino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin, die  
durch Hydrierung von 7,2 g (0,02 Mol) der entsprechenden  
3-Nitro-Verbindung in 125 ml Dioxan in Gegenwart eines  
Palladium-Kohle-Katalysators bei 60° C und 5 bar er-  
halten wurde, werden unter Rühren und Stickstoff-  
20 atmosphäre 4 ml Chlorameisensäureethylester getropft.  
Es wird 1/2 Stunde bei Raumtemperatur geführt, die  
Lösung eingengt und der Rückstand mit einem Benzin-  
Ether-Gemisch 1:1 ausgeführt. Die auskristallisierte  
Substanz wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

25

F. des Dihydrochlorids: 202-207° C.

Die freie Base erhält man aus dem Dihydrochlorid bei-  
spielsweise durch Behandeln mit Natronlauge.

30

F. der Base: 168-169° C (ohne Umkristallisation).

35

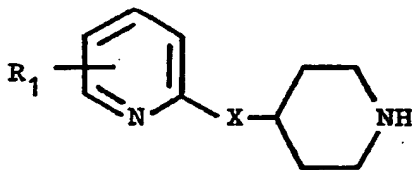
...

1 Beispiele 49-55 (Tabelle 3)

5 Diese Beispiele betreffen den Austausch einer Methyl-  
gruppe an dem Piperidinring von Verbindungen der  
Formel I ( $R_3 = CH_3$ ) gegen die Ethoxycarbonylgruppe  
und die anschliessende Abspaltung der letzteren.

Allgemeine Vorschrift:

0,09 Mol einer Verbindung der Formel I, worin  $R_3 = CH_3$  ist,  
werden in 30 ml Toluol gelöst und unter Rühren zu einer  
10 auf 85° C erwärmten Lösung von 0,18 Mol Chlor-  
ameisensäureethylester in 30 ml Toluol im Laufe von  
ca. 30 Minuten zutropft. Nach beendetem Zutropfen  
wird noch 6 Stunden unter Rühren und Rückfluß erhitzt,  
nach dem Abkühlen von festen Bestandteilen abfiltriert  
15 und die Lösung zur Trockene eingengt. Das resultierende  
N-Carbethoxy-produkt wird in der Regel nicht weiter  
gereinigt und als Rohprodukt eingesetzt. Das Rohprodukt  
(Verbindung der Formel I, worin  $R_3 = CO-OC_2H_5$  ist), wird  
in einem Gemisch aus 80 g konzentrierter wässriger  
20 Salzsäure und 40 ml Eisessig gelöst. Es wird 15 Stunden  
unter Rückfluß erhitzt. Danach wird zur Trockene ein-  
geengt, der Rückstand mit Isopropanol versetzt und er-  
neut eingengt. Der feste Rückstand wird durch Um-  
kristallisation gereinigt. Die hergestellten Verbindungen  
25 der folgenden Formel



sind in der Tabelle 3 aufgeführt.

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

35  
Tabelle 3

Beispiel-Nr.	R <sub>1</sub>	X	Salz	F.
49	6-Cl	O	HCl	219-220° C
50	6-Cl	S	Maleat	144-145° C
51	6-Cl	S	HCl	126-127° C
52	H	S	2HCl	256-257° C
53	6-CH <sub>3</sub>	S	2HCl	243-244° C
54	5-Cl	S	HCl	211-212° C
55	3-Cl	S	HCl	201-202° C

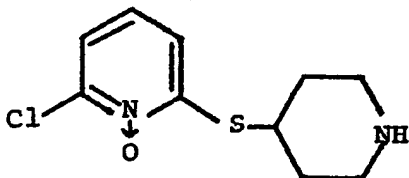
1 Beispiel 56

(Austausch einer Methylgruppe des Piperidinringes  
gegen Ethoxycarbonyl und Abspaltung der letzteren)

5

6-Chlor-2-[piperidyl-(4)-thio]-pyridin-N-oxid

10



15 Die Lösung von 3,5 g 2-[1-Methylpiperidin-4-mer-  
capto]-6-chlor-pyridin-N-oxid in 20 ml Chlorameisen-  
säureethylester wird unter Rühren und Rückfluß  
erhitzt. Nach jeweils 3 Stunden werden weitere  
20 ml Chlorameisensäureethylester zugefügt (insge-  
20 samt 3 mal). Insgesamt wird also 9 Stunden erhitzt.  
Danach wird zur Trockne eingeeengt. Der feste Rück-  
stand wird aus Ethanol umkristallisiert.  
Das so erhaltene 6-Chlor-2-[N-carbethoxy-piperi-  
dyl-(4)-thio]-pyridin schmilzt bei 151 - 152°C.

25

2,4 g (0,0075 Mol) dieser Carbethoxy-Verbindung  
werden mit 7,6 g konzentrierter wässriger HCl  
(0,075 Mol) und 5 ml Eisessig 16 Stunden unter  
30 Rühren und Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung  
eingeeengt und der kristalline Rückstand mit  
25 ml Methanol versetzt. Es wird erneut zur Trockne  
eingeeengt. Danach wird der Rückstand in der benötigten  
Menge Methanol in der Siedehitze gelöst. Nach

35

...



- 1   Zufügen von Kieselgur wird filtriert und mit Ether  
bis zur beginnenden Trübung versetzt. Das  
6-Chlor-2-[piperidyl-(4)-thio]-pyridin-N-oxid-hydro-  
chlorid kristallisiert aus. Nach einstündigem Stehen  
5   im Eisbad wird abgesaugt, mit Aceton gewaschen und  
getrocknet. F. des Hydrochlorids 232 - 233 (Zersetzung)

...

10

15

20

25

30

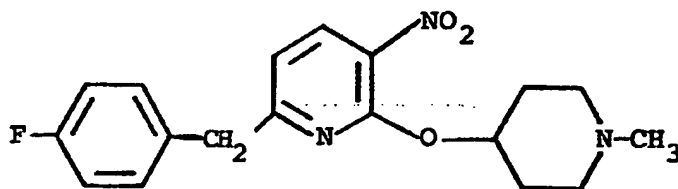
35

0149088

1 Beispiel 57

2-N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy-3-nitro-6-(4-fluor-  
benzylamino)-pyridin

5



31 g (0,114 Mol) 2-N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy-3-nitro-  
6-chlor-pyridin, 15,6 g (0,125 Mol) 4-Fluor-benzylamin,  
34,5 ml (0,125 Mol) Triethylamin und 70 ml Isopropanol  
werden 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das nach dem  
Abkühlen anfallende Triethylammoniumchlorid wird abge-  
trennt und die Mutterlauge im Vakuum eingeengt. Dabei  
kristallisiert die Titelverbindung in Form der freien  
Base aus und wird abgenutscht und getrocknet.

20

F.: 90-94° C.

25

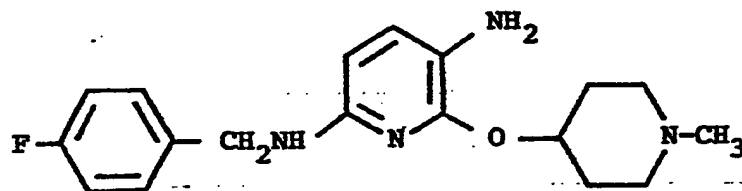
30

35

1 Beispiel 58

2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy/-3-amino-6-(4-fluor-  
benzylamino)-pyridin

5



4,5 g (0,0125 Mol) 2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-oxy/-3-  
15 nitro-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin und 0,6 g  
Palladium auf Aktivkohle (5 %) werden in 125 ml  
Dioxan suspendiert und 5 Stunden bei 60° C und 5 bar  
in einer Hydrier-Apparatur hydriert. Nach dem Ent-  
20 fernen des Katalysators wird mit überschüssiger  
isopropanolischer HCl versetzt. Das ausfallende  
Dihydrochlorid wird abgenutscht und aus Ethanol  
unter Zusatz von wenig Ether umkristallisiert.

F. des Dihydrochlorids: 245-248° C.

25

...

30

35

1 Beispiel 59

2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-thio7-6-chlor-pyridin-sulfoxid  
und -sulfon

5

5 g (0,018 Mol) 2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-thio7-6-chlor-  
pyridin-Hydrochlorid werden in 50 ml Methanol gelöst. Mit  
1 n wässriger Salzsäure wird auf pH 4 eingestellt und die  
10 Lösung auf 50° C erwärmt. Unter Rühren werden 2,4 g  
(ca. 0,021 Mol) 30 %iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugetropft. Das Reaktions-  
gemisch wird zum Sieden erhitzt. Nach ca. 2 Stunden  
werden erneut ca. 2,5 g 30 %iges H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zugefügt. Nach  
insgesamt 16stündiger Reaktionszeit wird überschüssiges  
15 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> durch Zugabe von konzentrierter Ameisensäure ver-  
nichtet. Die Lösung wird bei Raumtemperatur eingeeengt  
und der sirupöse Rückstand in wenig Wasser gelöst.  
Mit konzentrierter Natronlauge wird alkalisch gemacht  
und die freie Base durch mehrmalige Extraktion mit  
20 Ether isoliert. Nach Trocknen der organischen Phase  
wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der  
kristalline Rückstand wird durch Säulenchromatographie  
an Kieselgel (Elutionsmittel CHCl<sub>3</sub>/Methanol/Ammoniak  
90:9:1) gereinigt. Es werden zwei Substanzen isoliert:  
25 1. 400 mg Sulfon F.: 123-124° C  
2. 2,3 g Sulfoxid F.: 136-137° C.

Das Sulfon kann auf folgendem Weg zum Beispiel in  
größerer Ausbeute erhalten werden:

30 3 g (0,012 Mol) 2-/N-Methyl-piperidyl-(4)-thio7-6-  
chlor-pyridin werden in 30 ml Eisessig gelöst. Unter  
Rühren tropft man bei 40° C eine Lösung von 3,5 g  
(0,022 Mol) Kaliumpermanganat in 50 ml Wasser zu  
(innerhalb von 60 Minuten). Nach beendetem Zu-  
tropfen wird für 2 Stunden auf 60° C erhitzt. Der ge-  
35 bildete Niederschlag wird abfiltriert und die Lösung

...

1 zur Trockene eingeengt. Der resultierende kristalline  
Rückstand wird mit Ether verrührt und abgesaugt.  
F.: 124-125° C.

...

5

10

15

20

25

30

35

1

5

## Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen

### Beispiel 1: Kapseln

10 50 g Wirksubstanz werden mit 350 g mikrokristalliner  
Cellulose, 590 g Milchzucker und 10 g Magnesiumstearat  
gemischt.

Die Mischung wird in einer Menge von jeweils 100 mg in  
Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 gefüllt.

15 Eine Kapsel enthält 5 mg Wirksubstanz.

### Beispiel 2: Ampullen

10 g Wirksubstanz werden zusammen mit 30,48 g Natrium-  
chlorid in etwa 3,8 Litern Wasser für Injektionszwecke  
20 gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 0,1 N Natronlauge  
auf pH 7,4 eingestellt und mit Wasser für Injektions-  
zwecke auf 4 Liter aufgefüllt. Die Lösung wird durch  
ein Membranfilter geeigneter Porenweite steril fil-  
triert. Das Filtrat wird unter aseptischen Bedingungen  
25 zu 2 ml in Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden  
anschließend 20 Minuten lang im gepannten Wasserdampf  
bei 121°C sterilisiert.

Eine Ampulle enthält 5 mg Wirksubstanz in 2 ml Lösung.

30

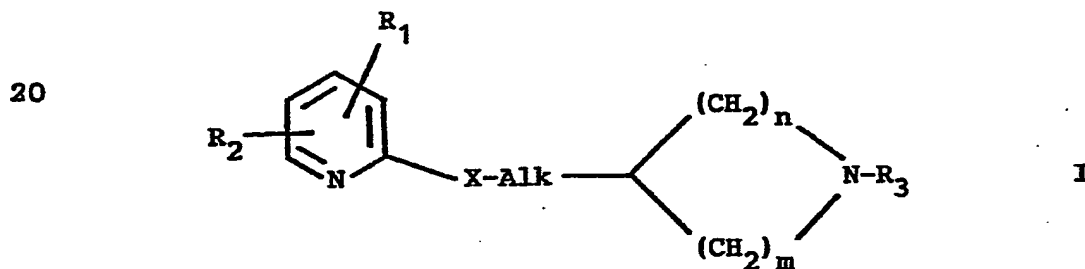
35

1 D e g u s s a Aktiengesellschaft  
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

5 Neue Pyridin-2-ether beziehungsweise Pyridin-2-thio-  
ether mit einem stickstoffhaltigen cycloaliphatischen  
Ring

10 Ansprüche:

15 1. Verbindungen der Formel



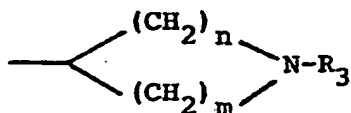
25

30 worin die Reste  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden  
sind und Wasserstoff, Halogenatome, eine Trifluor-  
methylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Nitrogruppe,  
eine Aminogruppe, eine Mono- $C_1-C_6$ -alkylaminogruppe,  
eine Di- $C_1-C_6$ -alkylaminogruppe, eine Aminogruppe,  
die durch einen Phenylrest, einen Mono- oder Di-  
halogenphenylrest oder einen Phenyl- $C_1-C_4$ -alkyl-  
rest substituiert ist, eine  $C_1-C_6$ -Alkanoylamino-

35

...

1 gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-carbonylaminogruppe, eine  
 gegebenenfalls durch einen Phenylrest substituierte  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Hydroxy-  
 gruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe,  
 5 eine Carboxygruppe, eine Carb-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxygruppe  
 oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylgruppen substituierte Carbamoylgruppe bedeuten,  
 der Rest R<sub>3</sub> Wasserstoff, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe,  
 eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkenylgruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkinyl-  
 10 gruppe, eine C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppe, eine C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-  
 Cycloalkenylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylgruppe,  
 eine Carb-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxygruppe, eine gegebenenfalls  
 durch einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkylrest substituierte  
 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppe  
 15 ist, die am selben C-Atom zwei C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppen  
 oder eine C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylendioxygruppe enthält oder  
 worin R<sub>3</sub> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe bedeutet, die ein-  
 oder zweifach durch C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppen,  
 Hydroxygruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppen, Halogenatome,  
 20 Sulfogruppen (-SO<sub>3</sub>H), Aminogruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-  
 aminogruppen, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylaminogruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-  
 Alkylcarbonylgruppen, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylcarbonyl-  
 gruppen, Carb-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxygruppen oder Benzoyl-  
 gruppen substituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel,  
 25 SO oder SO<sub>2</sub> bedeutet, Alk Alkylen mit 0-4 C-Atomen  
 ist und n und m gleich oder verschieden sind und  
 die Zahlen 1-3 annehmen können, wobei n auch 0  
 sein kann, wenn Alk Alkylen mit mindestens einem  
 Kohlenstoffatom ist und m für diesen Fall die  
 30 Zahlen 2-6 annimmt und wobei die Gruppierung

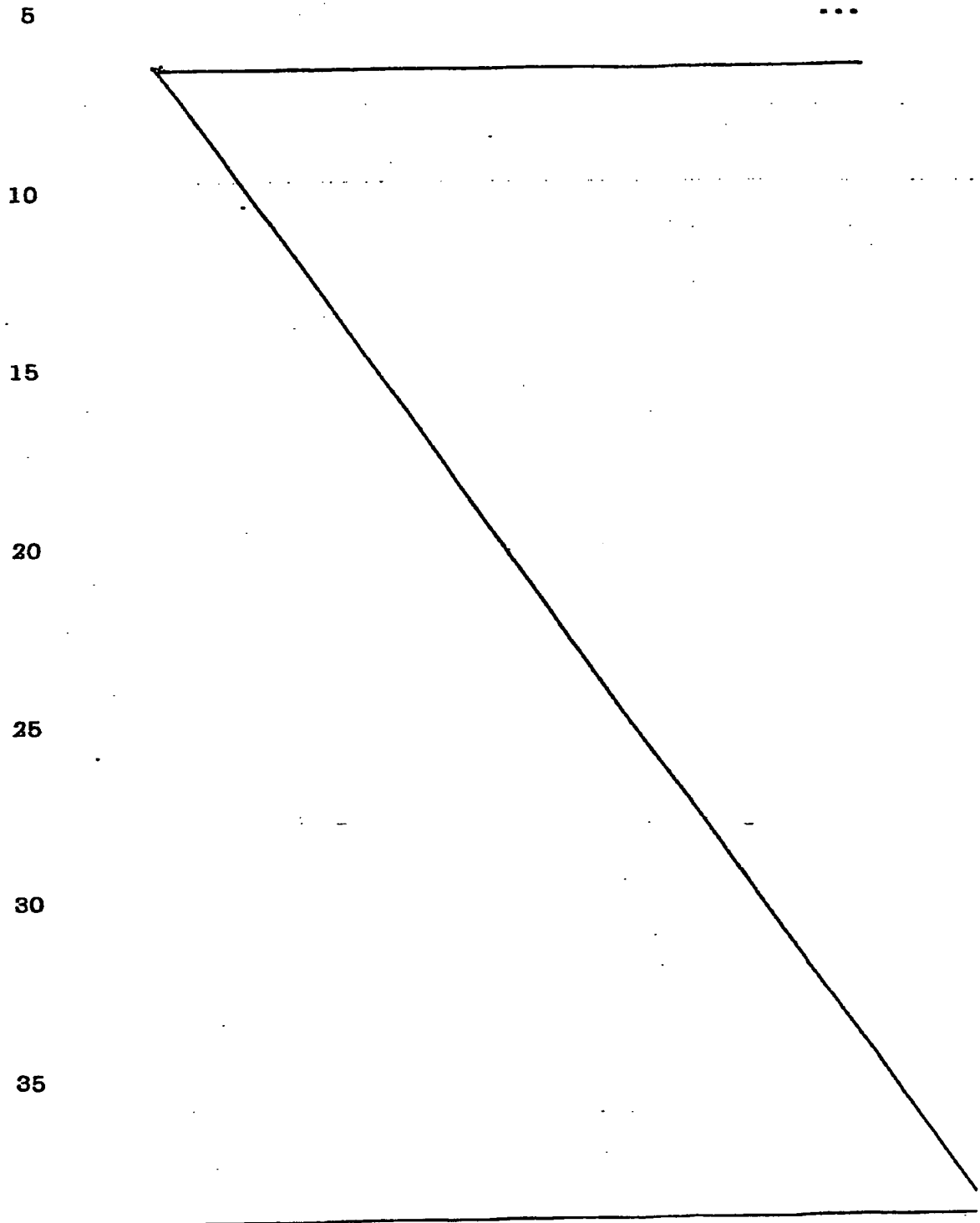


35

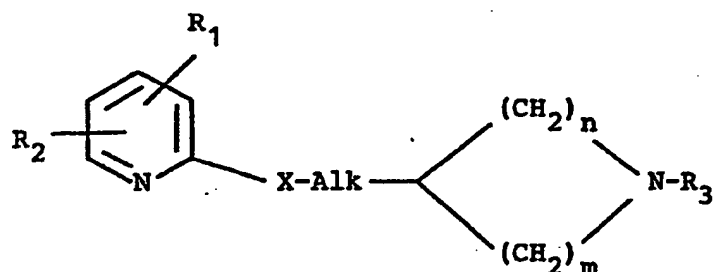
...



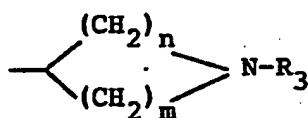
1 auch den Chinuclidylrest oder den Tropanylrest  
darstellen kann, deren Pyridin-N-oxide und/oder  
Aminoxide und deren pharmazeutisch verwendbare  
Salze.



2. Verbindungen der Formel

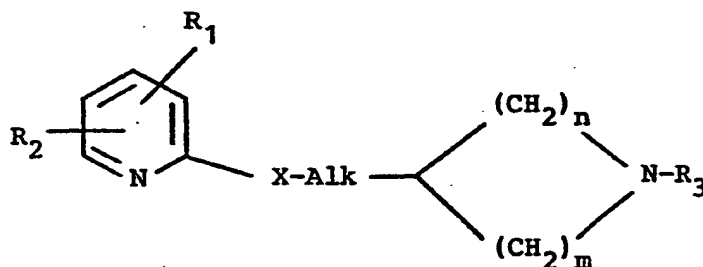


worin  $R_1$  Wasserstoff, Amino oder  $C_2-C_6$ -Alkanoyl-amino,  $R_2$  Chlor, Brom, Fluor,  $C_1-C_4$ -Alkyl oder  $C_1-C_4$ -Alkoxy, X Schwefel und  $R_3$  Wasserstoff,  $C_3-C_6$ -Alkenyl oder  $C_1-C_6$ -Alkyl, welches auch ein Halogenatom, eine Methylendioxygruppe oder eine oder zwei Hydroxygruppen enthalten kann, bedeutet, und worin der basisch gesättigte Ring



einen Pyrrolidylrest, einen Piperidylrest oder einen Homopiperidylrest darstellt, welcher jeweils am N-Atom des Rest  $R_3$  enthält, und deren Salze.

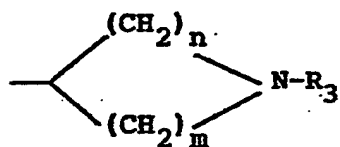
3. Verbindungen der Formel



....

1        worin  $R_1$  Wasserstoff,  $R_2$  Chlor, Brom oder Fluor,  
           X Schwefel und  $R_3$  Wasserstoff oder eine  $C_1-C_6$ -  
           Alkylgruppe bedeutet, und der basische Ring

5



10

          einen Pyrrolidylrest, einen Piperidylrest oder  
           einen Homopiperidylrest darstellt, welcher  
           jeweils am N-Atom den Rest  $R_3$  enthält, und deren  
           Salze.

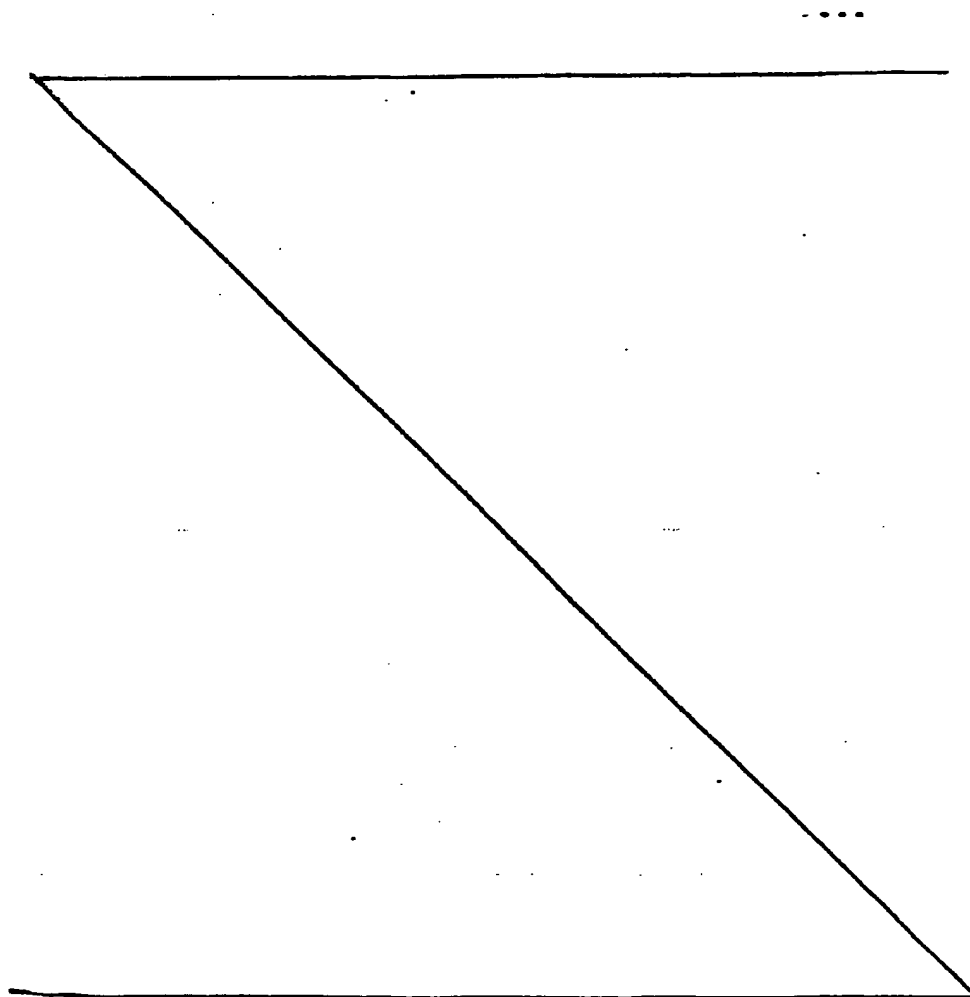
15

20

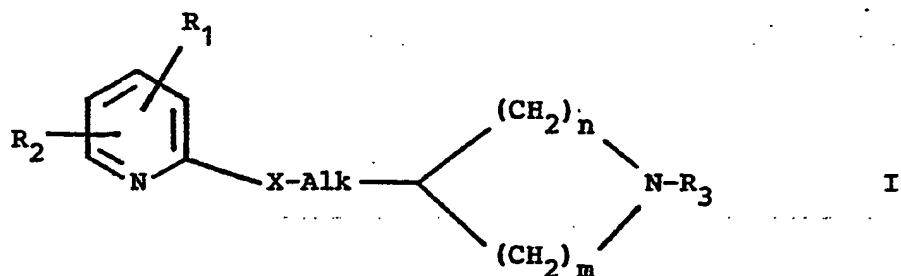
25

30

35



1 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen  
der Formel



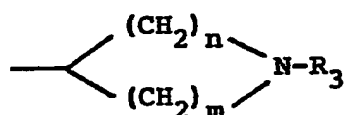
worin die Reste  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome, eine Trifluor-methylgruppe, eine Cyangruppe, eine Nitrogruppe, eine Aminogruppe, eine Mono- $C_1$ - $C_6$ -alkylaminogruppe, eine Di- $C_1$ - $C_6$ -alkylaminogruppe, eine Aminogruppe, die durch einen Phenylrest, einen Mono- oder Di-halogenphenylrest oder einen Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl-rest substituiert ist, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkanoyl-amino-gruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxycarbonylaminogruppe, eine gegebenenfalls durch einen Phenylrest sub-stituierte  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe, eine Phenylgruppe, eine Hydroxygruppe, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe, eine Carboxygruppe, eine Carb- $C_1$ - $C_6$ -alkoxygruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppen substituierte Carbamoyl-gruppe bedeuten, der Rest  $R_3$  Wasserstoff, eine  $C_1$ - $C_6$ -Alkylgruppe, eine  $C_3$ - $C_6$ -Alkenylgruppe, eine  $C_3$ - $C_6$ -Alkinylgruppe, eine  $C_3$ - $C_7$ -Cycloalkylgruppe, eine  $C_5$ - $C_7$ -Cycloalkenylgruppe, eine Phenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkylgruppe, eine Carb- $C_1$ - $C_6$ -alkoxygruppe, eine gegebenenfalls durch einen  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkylrest substituierte  $C_2$ - $C_6$ -Alkanoylgruppe oder eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe ist, die am selben C-Atom zwei  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxygruppen oder eine  $C_2$ - $C_4$ -Alkylen-dioxygruppe enthält oder worin  $R_3$  eine  $C_1$ - $C_6$ -

35

...

1 Alkylgruppe bedeutet, die ein- oder zweifach  
 durch C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylgruppen, Hydroxygruppen,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppen, Halogenatome, Sulfo-  
 5 gruppen (-SO<sub>3</sub>H), Aminogruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylamino-  
 gruppen, Di-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylaminogruppen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-  
 carbonylgruppen, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkylcarbonylgruppen,  
 Carb-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxygruppen oder Benzoylgruppen  
 substituiert ist, X Sauerstoff, Schwefel, SO oder  
 10 SO<sub>2</sub> bedeutet, Alk Alkylen mit 0-4 C-Atomen ist und  
 n und m gleich oder verschieden sind und die Zahlen  
 1-3 annehmen können, wobei n auch 0 sein kann, wenn  
 Alk Alkylen mit mindestens einem Kohlenstoffatom  
 ist und m für diesen Fall die Zahlen 2-6 annimmt  
 und wobei die Gruppierung

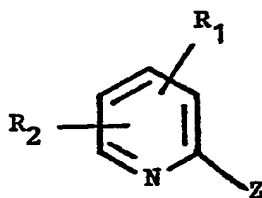
15



20

auch den Chinuclidylrest oder den Tropanylrest  
 darstellen kann, sowie deren Pyridin-N-oxiden  
 und/oder Aminoxiden,  
 dadurch gekennzeichnet,  
 daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

25



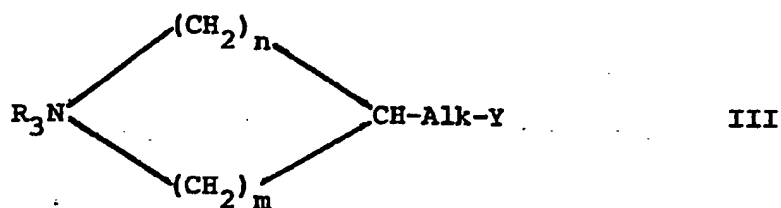
II

30

oder deren Pyridin-N-oxid, worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die  
 angegebenen Bedeutungen haben mit einer Verbindung  
 der allgemeinen Formel

35

...



umsetzt, wobei in der Formel III  $\text{R}_3$ ,  $n$  und  $m$  und Alk die angegebenen Bedeutungen haben,  $\text{R}_3$  außerdem auch die Gruppe S sein kann und S eine übliche Amino-Schutzgruppe ist und Y ein Halogenatom, eine  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl-sulfonyloxygruppe oder eine Aryl-sulfonyloxygruppe ist, falls Z der Formel II eine Hydroxygruppe oder eine Mercaptogruppe ist, oder worin Y eine Hydroxygruppe oder eine Mercaptogruppe bedeutet, falls Z der Formel II ein Halogenatom ist, und eine vorhandene Gruppe S abspaltet und/oder in Verbindungen der Formel I die Reste  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  in andere hierfür mögliche Bedeutungen überführt und/oder Verbindungen der Formel I, worin die Reste  $\text{R}_1$  -  $\text{R}_3$  sowie Alk, X,  $n$  und  $m$  die angegebenen Bedeutungen haben in die entsprechenden Sulfone, Sulfoxide, Aminoxide oder Pyridin-N-oxide überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.
6. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff eine Verbindung nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche zusammen mit einem üblichen pharmazeutischen Träger und/oder einem Verdünnungsmittel enthält.

...

1     7.    Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels,  
         dadurch gekennzeichnet,  
         daß eine Verbindung nach einem oder mehreren der  
5           vorangegangenen Ansprüche mit gebräuchlichen  
         pharmazeutischen Trägerstoffen beziehungsweise  
         Verdünnungsmitteln zu pharmazeutischen Zube-  
         reitungen verarbeitet wird.

10    8.    Verwendung von Verbindungen nach einem oder  
         mehreren der vorangegangenen Ansprüche zur  
         Herstellung eines Arzneimittels.

15    9.    Verwendung von Verbindungen nach einem oder  
         mehreren der vorangegangenen Ansprüche zur  
         Bekämpfung von Schmerzzuständen.

20

...

25

30

35



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
Übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

0149088

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 84114607.9
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 94, No. 23, 8. Juni 1981, Columbus, Ohio, USA  ORUDZHEVA I.M.; EFENDIEV T.E.; ALIEV S.M.; "Synthesis of some derivatives of 2-mercaptopyridine" Seite 635, Spalte 2, Zusammenfassung-Nr. 192 081n  & Zh. Org. Khim. 1981, 17(2), 410-13  --	1	C 07 D 401/12 C 07 D 453/02 C 07 D 451/04 C 07 D 405/14 A 61 K 31/44 A 61 K 31/445// (C 07 D 401/12 C 07 D 211:46 C 07 D 213:64) (C 07 D 401/12 C 07 D 211:22 C 07 D 213:64) (C 07 D 401/12 C 07 D 211:24 C 07 D 213:64)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 98, No. 16, 18. April 1983, Columbus, Ohio, USA  ORUDZHEVA I.M.; ALIEV S.M.; EFENDIEV T.E.; DZHAFAROV Z.I. "Study of some amino derivatives of 2-mercaptopyridine as inhibitors of hydrogen saturation" Seite 244, Spalte 1, Zusammenfassung-Nr. 130 275c  & Korroz. Zashch. Neftegazou. Prom-sti.  --	1	
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: 1-8 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: - Nicht recherchierte Patentansprüche: 9 Grund für die Beschränkung der Recherche: (Art. 52(4) EPÜ; Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers)			C 07 D 401/00 C 07 D 453/00 C 07 D 451/00 C 07 D 405/00
Recherchenort <b>WIEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>07-03-1985</b>	Prüfer <b>HAMMER</b>
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

0149088

Nummer der Anmeldung

EP 84114607.9

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 96, No. 5, 1. Februar 1982, Columbus, Ohio, USA  YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD "Pyridine derivatives" Seite 652, Spalte 2, Zusammenfassung-Nr. 35 096v  & Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 81,100,765  --	1	
A	DE - A1 - 2 905 876 (BOEHRINGER)  * Seite 10, Zeilen 17-30 *  --	1,6	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 98, No. 9, 28. Februar 1983, Columbus, Ohio, USA  SUHR, ROBERT G; MIESEL, JOHN L; "1-Benzoyl-3-(aryloxy- or arylthio-pyridinyl)ureas compounds" Seite 616, Spalten 1,2; Zusammenfassung-Nr. 71 944v  & Can. CA 1,131,232  --	1	
A	EP - A1 - 0 053 744 (BOEHRINGER)  * Anspruch 1 *	1	
A	DE - A - 1 620 275 (SMITH)  * Anspruch 1 *	1	
A	DE - A1 - 3 016 415 (SEARLE)  * Anspruch 1 *	1	